

Aus der Urologischen Universitätsklinik in Marburg/Lahn

Direktor: Prof. Dr. med. G. Rodeck

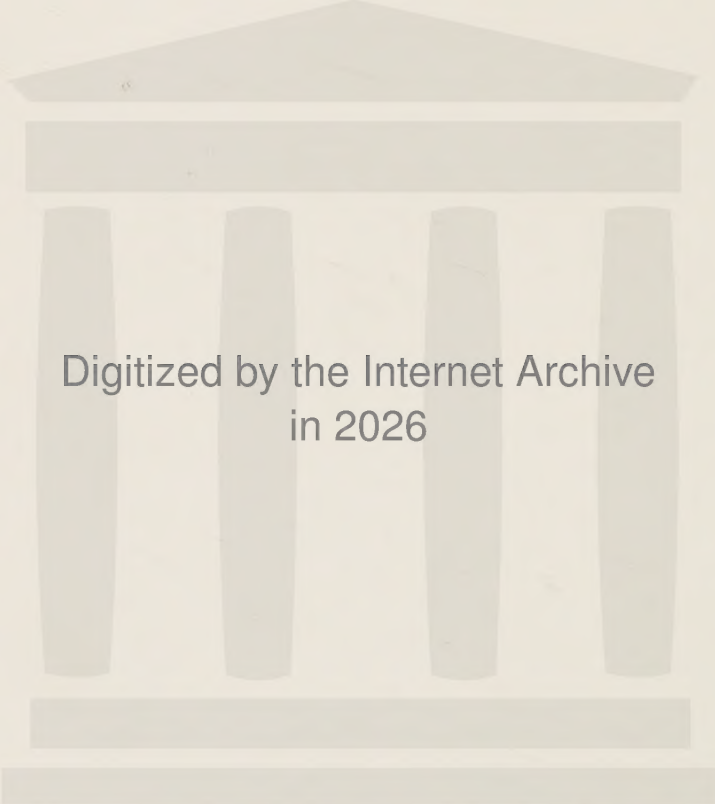
**LABORDIAGNOSTIK BEI
REZIDIVIERENDER UROLITHIASIS**

**(Unter besonderer Berücksichtigung
des Primären Hyperparathyreoidismus
und der renalen tubulären Azidosen)**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Wolf-Burkhardt Schwerk
aus Carolinensiel

Marburg/Lahn 1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553805_0045

Aus der Urologischen Universitätsklinik in Marburg/Lahn

Direktor: Prof. Dr. med. G. Rodeck

LABORDIAGNOSTIK BEI REZIDIVIERENDER UROLITHIASIS

**(Unter besonderer Berücksichtigung
des Primären Hyperparathyreoidismus
und der renalen tubulären Azidosen)**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Wolf-Burkhardt Schwerk
aus Carolinensiel

Marburg/Lahn 1972



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg am 19.12.1972

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Humanmedizin

Dekan:	Prof. Dr. med. H. Oepen
Referent:	Priv.Doiz.Dr.med. H. Sommerkamp
Correferent:	Prof.Dr.med. G. Rodeck

Diese Arbeit ist mit Hilfe des
Marburger Universitätsbundes
gedruckt worden.

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet.

1. EINLEITUNG	1
1.1 Begründung der Arbeit	1
1.2 Problemstellung	2
2. MATERIAL UND METHODIK	4
2.1 Krankengut	4
2.2 Prüfung des Kalzium-Phosphor-Stoffwechsels	7
2.2.1 Semiquantitative Harn-Kalzium Bestimmung	7
2.2.2 Quantitative Kalzium-Bestimmung	8
2.2.3 Quantitative Bestimmung des anorganischen Phosphats	8
2.2.4 Clearance-Untersuchungen	9
2.3 Prüfung der renalen Säure-Basen- Regulationsmechanismen	10
2.3.1 Renale Säureausscheidung unter exogener Säurebelastung	10
2.3.1.1 Versuchsablauf	11
2.3.2 Renale Bikarbonat-Resorption unter exogener Alkalibelastung	12
2.3.2.1 Versuchsablauf	12
2.3.3 Blutgasanalysen	13
2.3.4 Bestimmung der renalen Säureaus- scheidung	14
2.3.4.1 Harn-pH, titrierbare Acidi- tät, Bikarbonat	14
2.3.4.2 Ammoniak-Bestimmungen	16
2.3.5 Bestimmung der glomerulären Filtra- tion	16
2.4 Urin-pH-Messung unter exogener Säurebe- lastung bei Harnwegsinfektion mit urease- positiven Bakterien	17
2.4.1 Versuchsablauf	17

3. ERGEBNISSE	20
3.1 Kalzium:Phosphat-Stoffwechseldiagnostik	20
3.1.1 Sulkovitchtest	20
3.1.2 Quantitative Bestimmung von Kalzium und anorganischem Phosphor in Serum und 24-Std.-Urin	21
3.1.3 Clearance-Ergebnisse	24
3.2 Ergebnisse der Untersuchung der renalen Säure-Basen Regulation	26
3.2.1 Endogene Kreatinin-Clearance	26
3.2.2 Ergebnisse der oralen Ammonium- chlorid-Belastung	30
3.2.3 Ergebnisse der oralen Bikarbonat- Belastung	44
3.3 Bakterieneinfluß bei Harn-pH-Messung unter exogener Säurebelastung. (In-vitro Ver- suchsergebnisse)	51
4. DISKUSSION	56
5. ZUSAMMENFASSUNG	89
6. LITERATURVERZEICHNIS	90

Tabellen Nr.

1	Diagnosen von Stein-Patienten vor NH_4Cl -Belastung und Dauer der Steinanamnese in Jahren	5
2	Kalzium- u. Phosphor-Bestimmungen in Serum und 24-Std.-Urin sowie Clearance-Untersuchungen bei HPT-Patienten und Steinpatienten	25
3a	Serumkreatinin und glomeruläre Filtrationsrate bei Steinpatienten und Kontrollpersonen	28
3b	Statistik: Serum-Kreatinin und GFR bei Steinpatienten und Kontrollpersonen	30
4	Elektrolytbestimmungen in Serum und 24-Std. Urin bei Patienten mit Urolithiasis	35
5a	pH-Werte vor und während der Ammoniumchlorid-Belastung	36
5b	Statistik: pH-Werte vor und während der NH_4Cl -Belastung	37
6a	Titrierbare Azidität unter NH_4Cl -Belastg.	38
6b	Statistik: TA unter NH_4Cl -Belastung	39
7a	NH_4 -Ausscheidung unter Ammoniumchlorid-Belastung	40
7b	Statistik: NH_4 -Ausscheidung unter NH_4Cl -Belastung	41
8a	Base excess und Standard-Bikarbonat unmittelbar vor und 2 bis 4 Stunden nach der Ammoniumchlorid-Belastung	42
8b	Statistik: BE u. Stb. vor und nach NH_4Cl -Belastung	43

	Seite
9 Blutgase unter oraler Bikarbonatbelastg.	48
10 GFR sowie Säure- und Bikarbonatausscheidung unter oraler Biakrbonatbelastung	49
11 Statistik: Ergebnisse der oralen Bikarbo- natbelastung bei Kontrollpersonen und RTA-Patienten	50
12a Harn-pH-Werte bei in-vitro Azidifizierung von sterilem und infiziertem Urin	54
12b Statistik: Harn-pH-Werte bei in-vitro Azidifizierung	55
13 Klinische Einteilung der renal-tubulären Azidosen	74

Abbildung Nr.

1 Bakterieneinfluß bei Harnsäuerung (Titrationsschema)	19
2 Serum-Ca bei Steinkranken (Sulkovitch-Probe)	21
3 Ca u.P im Serum bei HPT-u.Steinpatienten	22
4 Ca u.P im 24-Std.-Urin bei HPT-u.Steinpat.	22
5 Harn-pH-Werte bei 15 Patienten mit Nephro- lithiasis u. alkal. Urin unter NH_4CL -Be- lastung	32
6 pH-Mittelwerte, NH_4 - und TA-Ausscheidung bei Steinpat. u. Gesunden unter NH_4CL - Belastung	34
7 NaHCO_3 -, TA-, NH_4 -Ausscheidung sowie Harn- pH-Mittelwerte unter oraler Bikarbonat- belastung	47
8 Bikarbonat-Ausscheidung u. -Reabsorption bei RTA-Patienten und Kontrollpersonen	47

9	Bakterieneinfluß bei Harnsäuerung(in-vitro)	53
10	Differentialdiagnose bei Nephrolithiasis und alkalischem Urin	65
11	Differentialdiagnose der distalen und proximalen Form der renalen tubulären Azidosen	69
12	Schema der Pathogenese von Nephrolithiasis und Nephrokalzinose bei distaler renaler tubulärer Azidose	79
13	Labordiagnostischer Untersuchungsgang bei rezidivierender Urolithiasis mit Ca- haltigen Konkrementen	84

1. EINLEITUNG

1.1 Begründung der Arbeit

Immer wieder wird in der urologischen Fachliteratur auf die wachsende Zahl der Kranken mit Urolithiasis hingewiesen. Ätiologie und Pathogenese der Steinerkrankungen sind trotz langjähriger Forschungen nur teilweise geklärt und es bedarf noch weiterer intensiver Grundlagenforschung, um über die Aufklärung der Kausalpathogenese der Urolithiasis zu einer Kausaltherapie zu gelangen.

Die instrumentelle oder operative Entfernung der Harnwegskonkremente muß als rein symptomatische Therapie für den Arzt unbefriedigend bleiben, da die Rezidivhäufigkeit eines der wichtigsten Probleme bei der Harnsteinbehandlung darstellt. BOSHAMMER (1961) rechnet bei Vergleich der vielen unterschiedlichen Statistiken mit etwa 20 % postoperativen Steinrezidiven und SUTHERLAND (1954) fand bei 240 Steinoperationen sogar 40 % Rezidive, wobei die Rezidivhäufigkeit bei Patienten mit infiziertem Urin höher zu veranschlagen ist, als bei Patienten mit sterilem Urin.

Diagnostisch bieten anorganische Steine (vor allem Phosphat- und Oxalatsteine mit Kalzium als Kation) wegen ihrer relativ hohen Absorptionsgröße von Röntgenstrahlen keine großen Schwierigkeiten und auch die niedrig-polymeren organischen Steine (Harnsäure, Xantin und Cystin) lassen sich in den meisten Fällen als Aussparungen bei der Ausscheidungsurographie diagnostizieren.

Die Erfolge der medikamentösen Behandlung und Steinauflösung bzw. -prophylaxe bei Patienten mit Harnsäureurolithiasis (z.B. Gicht, Leukaemie) über eine pH-Verschiebung des Harns (Verhinderung der Harnsäureausfällung bei pH über 6) sind überzeugend, und auch die medikamentöse Therapie der kalziumhaltigen bei Harnreaktionen über pH 6 gebildeten Oxalat- bzw. Phosphatsteine hat in den letzten Jahren Fortschritte gemacht (z.B. TERHORST u. MELCHIOR 1969, KRACHT, KOLLWITZ u. LÖHE 1970).

1.2 Problemstellung

Eine erfolgversprechende Kausaltherapie der Urolithiasis, wie sie z.B. beim primären Hyperparathyreoidismus (HPT) durch operative Entfernung eines Adenoms oder einer Hyperplasie der Nebenschilddrüsen möglich ist, setzt natürlich eine möglichst umfassende ätiologische Abklärung voraus.

Obwohl in nur etwa 5 bis 8 % aller Kranken mit Urolithiasis ein primärer HPT als pathogenetische Ursache gefunden wird (RODECK, HORN u. van LESSEN 1965, HORN 1965), so muß doch gerade diese Tatsache ein diagnostischer Ansporn sein, da in solchen Fällen die Möglichkeit einer erfolgreichen operativen Kausaltherapie gegeben ist.

Solange jedoch eine direkte quantitative Bestimmung des Parathormons routinemäßig noch nicht möglich ist, muß zur Beurteilung der Epithelkörperchenfunktion bzw. der Parathormonaktivität eine Analyse des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels herangezogen werden. Sie sollte neben der klinischen Diagnostik im Vordergrund der labordiagnostischen Maßnahmen stehen.

In der vorliegenden Arbeit soll versucht werden, den labordiagnostischen Untersuchungsgang bei rezidivierender Urolithiasis mit Ca-haltigen Konkrementen aufzuzeigen und mit Ergebnissen aus unserer Klinik zu beleuchten.

Besonders berücksichtigt wurde dabei die für die Pathogenese der Steinkrankheit bzw. einen medikamentösen Therapieerfolg so wichtige Aufdeckung eines renalen Azidifikationsdefektes im Sinne einer renal-tubulären Azidose (RTA).

2. MATERIAL UND METHODIK

2.1 Krankengut

Bei 100 Patienten mit kalziumhaltigen Konkrementen der Harnwege wurde während einer ambulanten Untersuchung in der Urologischen Universitätsklinik Marburg Venenblut zur Kalzium- und Phosphoranalyse entnommen und eine Einzelharnprobe mit dem Sulkovitch-Reagenz untersucht.

Bei 17 Kranken mit überwiegend renaler Manifestationsform eines primären HPT wurden vor der Operation Kalzium und anorganisches Phosphat in Serum und 24-Stunden Urin gemessen sowie die Inulin- und endogene Phosphat-Clearance durchgeführt.

Diesem HPT-Kollektiv wurden 100 Serum-Kalzium/Phosphat-Analysen, 43 Kalzium/Phosphat-Bestimmungen im 24-Std.-Urin und 17 Clearance Untersuchungen bei Patienten mit rezidivierender, kalziumhaltiger Urolithiasis bei HPT-Ausschluß gegenübergestellt.

15 Patienten mit rezidivierender Nephro- bzw. Urolithiasis wurden während ihres Klinikaufenthaltes auf Störungen der renalen Säuresekreationsfähigkeit untersucht. Von diesen wurden 12 Patienten zur stationären Behandlung aufgenommen; bei 9 von ihnen stand eine Operation von Nierenbeckenausgußsteinen oder Harnleitersteinen bevor. 3 Kranke waren zur ambulanten Kontrolle ihres Befundes einbestellt worden.

Das Alter dieser Patientengruppe lag zwischen 26 und 73 Jahren, darunter 10 Frauen und 5 Männer (Tab. Nr. 1).

Tabelle Nr. 1

Diagnosen von Stein-Patienten mit alkalischem Urin vor
NH₄Cl - Belastung und Dauer ihrer Stein-Anamnese in Jahren

Name	Alter	Geschlecht	Stein- Anamnese	Diagnosen
F.K.	32	w.	12	bds.rez.Nephrolithiasis, rez. Pyelonephritis
E.K.	26	m.	3	rez.Nephrolithiasis,chron. Pyelonephritis,Restniere
H.L.	73	m.	15	bds.rez.Nephrolithiasis, Prostata-Adenom, Harnwegs- infekt
R.R.	52	w.	7	rez. Nephrolithiasis, Harnwegsinfekt
H.R.	41	w.	4	rez. Urolithiasis, Harnwegsinfekt
G.S.	48	w.	11	bds.rez.Nephrolithiasis, M.Boeck, Harnwegsinfekt
M.H.	57	w.	14	Nephrocalzinose, rez. Steinabgänge
M.U.	31	w.	4	rez. Nephrolithiasis, chron. Pyelonephritis
R.R.	41	m.	3	bds.rez.Nephrolithiasis, chron. Pyelonephritis
L.H.	45	m.	7	Querschnittslähmung, rez. Nephrolithiasis, Harnwegs- infekt, Nierenfistelung li.
R.K .	59	w.	2	bds. Nephrolithiasis, chron. Pyelonephritis, Diabetes
C.N.	34	w.	2	bds.rez.Nephrolithiasis, Harnwegsinfekt
K.H.	61	m.	2	bds. Nephrolithiasis, Pyelonephritis, paranephri- tischer Abszess re., Teil- querschnittslähmung
M.F.	58	w.	2	bds.rez.Nephrolithiasis, Pyelonephritis, Schrumpf- niere li.
R.N.	36	w.	5	bds. Nephrolithiasis, Harnwegsinfekt

Bei allen Kranken waren röntgenologisch deutlich kalk-dichte Steinschatten des Nierenbeckens und/oder Kalk-einlagerungen in den Markpyramiden der Nieren nachweisbar. Chemische Analysen konnten in den aller-meisten Fällen von spontan abgegangenen kleineren Steinen oder von instrumentell bzw. chirurgisch entfernten Harnwegskonkrementen gemacht werden. Als anorganisch kristalline Hauptkomponenten wurden stets Kalziumphosphat und/oder Kalziumoxalat nachgewiesen.

Bei allen Patienten waren Störungen des Kalzium/Phosphat-Haushaltes im Sinne eines primären stoffwechselaktiven Hyperparathyreoidismus durch wiederholte Kalzium/Phosphat-Kontrollen im Serum und 24-Std.-Urin und durch röntgenologische Untersuchung des knöchernen Skeletts ausgeschlossen worden.

Die Dauer der Nierensteinanamnese bewegt sich zwischen 2 und 15 Jahren (Tabelle 1).

Lediglich bei einer Patientin (M. H.) verlief die Urinuntersuchung auf Bakterien negativ, bei den übrigen Kranken waren Pyelonephritiden in z.T. bereits chronischen Stadien oder alkalische Harnwegsinfekte bekannt. Als häufigste Keime traten urease-positive Proteusbakterien und Pseudomonas aeruginosa, sowie urease-negative Enterokokken und Keime der Coli - Gruppe auf.

Der orale Säuerungstest wurde nur dann bei Steinpatienten durchgeführt, wenn bei über den Tag verteilten pH-Messungen die Werte über 6,0 lagen. Bei Kranken mit unter pH 6 liegenden Harnreaktionen wurde eine Normazidogenese unterstellt und auf die Säurebelastung verzichtet. Eine Ausnahme wurde bei der Patientin (R.R.) gemacht, da bei ihr die Harn-pH-Werte praeoperativ stets deutlich über 7,5 lagen. Auch wurde bei

ihr die Säurebelastung postoperativ durchgeführt, während bei den anderen zur Operation anstehenden Patienten der Test vor dem chirurgischen Eingriff durchgezogen wurde.

2.2 Prüfung des Kalzium-Phosphor-Stoffwechsels

2.2.1 Semiquantitative Harn-Kalzium Bestimmung -----

Sie erfolgte nach der von BARNEY und SULKOVITCH (1937) eingeführten Methode. Im Prinzip zeigt dabei eine mit Oxalat versetzte Harnprobe eine ihrem Kalziumgehalt entsprechende Trübung.

Dazu wurde zunächst mittels eingewogener Mengen an Kalziumchlorid in Vorversuchen ermittelt, welche Kalziumkonzentrationen den gefundenen Trübungsgraden entsprachen.

mg Ca/l	SULKOVITCH
50	0
150	+
250	++
350	+++

Die Harnproben wurden dann je nach ihrem Trübungsgrad mit 0 bis +++ bewertet und nach Eingang der Serumanalysen diesen Daten zugeordnet (s.a. H. SOMMER-KAMP 1970).

2.2.2 Quantitative Kalzium-Bestimmung

Die Kalzium-Bestimmungen in Serum und 24-Std.-Urin erfolgten mit dem Spektral-Flammen-Photometer (Eppendorf). Im Prinzip wird hierbei die Meß-Lösung mit Hilfe von Druckluft aus einer Düse aspiriert, zerstäubt und als Aerosol erhitzt. Aus der Intensität der bei der Metallerhitzung entstehenden Lichtemissions-Banden kann die Kalziumkonzentration bestimmt werden (R.RICHTERICH 1968).

Blutkalzium-Konzentrationen über 5.5 mval/l wurden als Hyperkalzaemie bezeichnet und eine renale Kalziumexkretion im 24-Std.-Urin über 300 mg beim Mann und über 250 mg bei der Frau - unter Normal-kost - als Hyperkalziurie eingestuft.

2.2.3 Quantitative Bestimmung des anorganischen Phosphats

Die Bestimmung des anorganischen Phosphats im Serum und Urin erfolgte nach der von FISKE und SUBBAROW (1925) entwickelten Methode. Dabei wird die zu untersuchende Probe zunächst mit Trichloressigsäure enteiweißt, zentrifugiert und mit Ammoniummolybdat-Lösung versetzt. Ammoniummolybdat bildet mit anorganischem Phosphat Phosphormolybdänsäure, welche durch Hydrochinon-Lösung zu Molybdänblau reduziert wird und photometriert werden kann.

Serumkonzentrationen für anorganisches Phosphat unter 2.6 mg% wurden als pathologisch gewertet (Hypophosphataemie). Eine renale Exkretion von anorganischem Phosphor im 24-Std.-Urin über 900 mg bei der Frau und über 1200 mg beim Mann wurden als Hyperphosphaturien eingestuft.

2.2.4 Clearance-Untersuchungen

Zur Analyse der Nierenfunktion wurde bei den HPT-Patienten und einem Krankenkollektiv mit Nephrolithiasis die glomeruläre Filtration mit der Inulin-Clearance nach der Standardtechnik und die renale Phosphatexkretion bestimmt.

Diese Clearance-Untersuchungen erfolgten morgens am nüchternen liegenden Patienten, dem zur Anregung der Diurese zuvor etwa 600 bis 1000 ml Tee zugeführt wurde. Anschließend wurde Inulin in einer Initialdosis von 10 ml (10 %) innerhalb von 5 min intravenös appliziert und eine i.v.-Dauertropfinfusion von 1 % Inulin in physiologischer Kochsalzlösung mit einer Tropfgeschwindigkeit von 2 bis 3,5 ml/min zur Erreichung eines konstanten Plasmaspiegels angelegt. Nach einer etwa 30 minütigen Vorperiode folgten zu- meist 3 Urin-Sammelperioden von jeweils 10 bis 15 min. Die Blutentnahmen erfolgten stets in der Mitte der Sammelperioden. Der Urin wurde über einen Blasen- katheter gesammelt.

Errechnet wurden:

1.) Inulin-Clearance: $GFR = \frac{U_{(Inulin)}}{P_{(Inulin)}} \times V_U \text{ ml/min}$

2.) Urin-Phosphor (μ /min):

Phosphat-Konzentration/ml Urin in μ x Urin Vol./min

3.) Prozentuale tubuläre Reabsorption für anorganisches Phosphat (TRP-%):

$$TRP-\% = \frac{\text{filtr. Phosphat (} \mu \text{ /min) - Urin-P (} \mu \text{ /min)}}{\text{filtr. Phosphat (} \mu \text{ /min)}} \times 100$$

4.) Phosphat-Clearance (C_{PO_4} ml/min):

$$C_{PO_4} \text{ (ml/min)} = \frac{\text{Urin-P (}\mu\text{/min)}}{\text{Serum-P (}\mu\text{/ml)}}$$

5.) Phosphat-Exkretions-Index (PEI):

$$PEI = \frac{C_{PO_4}}{C_{In}} - \frac{\text{Serum-P mg/100 ml}}{20} + 0.05$$

Ausführliche Beschreibung siehe HORN, NIETH und GROTE (1964).

Als pathologisch wurden bewertet: eine Verminderung der TRP unter 84 %, eine Phosphat-Clearance über 18.0 ml/min und ein Phosphat-Exkretions-Index außerhalb von ± 0.120 . Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte in der üblichen Weise (s. Wissenschaftl. Tabellen, Geigy, 1960).

2.3 Prüfung der renalen Säure-Basen-Regulationsmechanismen

2.3.1 Renale Säureausscheidung unter exogener Säurebelastung

Zur Beurteilung der Kapazität der tubulären Azidogenese wurden 15 Steinpapienten dem von WRONG und DAVIES 1959 entwickelten oralen Ammoniumchlorid-Belastungstest unterzogen. Zusätzlich wurde bei 5 Kontrollpersonen dieser Test vorgenommen, um vergleichbare Normalwerte zur Verfügung zu haben.

Im Prinzip handelt es sich hierbei um einen standardisierten Provokationstest, bei dem die tubulären azidogenetischen Mechanismen durch eine exogene metabolische Azidose adäquat stimuliert werden. Dabei kommt es im Normalfall zu gesteigerter Wasserstoffionen-Sekretion und daraus resultierendem Urin-pH Abfall.

Eine Störung der tubulären H^+ -Ionen-Elimination zeigt sich unter dieser oralen NH_4Cl -Belastung in dem Unvermögen, den Harn-pH trotz induzierter Azidose unter einen bestimmten Grenzwert zu senken. Im amerikanischen Schrifttum wird diese spezifische Störung der tubulären Säure-Sekretion mit ihrer ausgeprägten klinischen Symptomatologie als renale tubuläre Azidose (RTA) bzw. LIGHTWOOD-BUTLER-ALBRIGHT-SYNDROM bezeichnet.

2.5.1.1 Versuchsablauf

- - - - -

Mit Ausnahme der 3 ambulanten Patienten hielten die stationären Kranken während der 4-stündigen Versuchsdauer stets Bettruhe ein. Diätetische Restriktionen vor Versuchsbeginn wurden nicht auferlegt, die Patienten mußten lediglich in nüchternem Zustand erscheinen, damit eine möglichst rasche und vollständige Resorption des Ammoniumchlorids gesichert war.

Während des Tests wurde für reichliche Flüssigkeitszufuhr (Tee, Mineralwasser) gesorgt und um eventuell auftretende Übelkeit bzw. Unwohlsein zu vermeiden, durfte als feste Nahrung Weißbrot zugeführt werden.

Die Versuchsdauer betrug 4 Stunden, da bereits 2 - 3 Stunden nach NH_4Cl - Einnahme maximale Urinsäuerung auftritt (WRONG und DAVIES 1959).

Morgens um 8 Uhr mußten alle Patienten die Blase vollständig entleeren. Bei Patienten mit Restharn erfolgte für die Dauer des Versuchs eine Blasenkatheterisierung. Die stündlichen Urinportionen wurden in sauberen Glasgefäßen aufgefangen.

Das Ammoniumchlorid wurde den Patienten nach vollständiger Blasenentleerung in einer von WRONG und DAVIES empfohlenen Dosis von 0,1 g pro kg Körperge-

wicht als reines Salz (Firma E. Merck) aufgelöst in Joghurt verabreicht und im allgemeinen auch gut toleriert.

Diese Dosis erwies sich als optimal, da bei höherer Dosierung Unverträglichkeitserscheinungen bzw. ernstere metabolische Entgleisungen zu befürchten sind und bei niedrigerer Dosierung keine befriedigende Stimulierung der tubulären Azidogenese erreicht wird.

Zur Kontrolle der Säure/Basen Verhältnisse wurden unmittelbar vor, bzw. 2 bis 4 Stunden nach oraler Verabreichung des NH_4Cl Blutproben entnommen.

2.3.2 Renale Bikarbonat-Resorption unter exogener ----- Alkalibelastung -----

Zur groben Orientierung über den Funktionszustand der vorwiegend proximal tubulären Bikarbonatresorption bzw. des Basensparmechanismus erfolgte bei 3 RTA-Patienten eine exogene orale Bikarbonat-Belastung.

Um vergleichbare Normalwerte zu erhalten, wurden bei 5 Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne Störungen des Säure-Basen Haushaltes ebenfalls orale Bikarbonatbelastungen durchgeführt.

2.3.2.1 Versuchsablauf -----

Der Versuchsablauf gestaltete sich ähnlich der vorher beschriebenen exogenen Säurebelastung. Nach vollständiger Blasenentleerung um 8 Uhr morgens wurde den nüchternen Patienten bzw. Kontrollpersonen Natriumbikarbonat in Tablettenform in einer Dosierung von 0,1 g pro kg Körpergewicht verabreicht. Die gesamte

Dosis wurde innerhalb von etwa 15 min. und zur Erleichterung der Einnahme zusammen mit Tee zugeführt.

Bei Patienten mit Restharn erfolgte auch hier eine Blasenkatheterisierung.

Die erste Sammelurinperiode betrug 3 Stunden, von 8 bis 11 Uhr. Darauf folgten zwei einstündige Sammelperioden, von 11 bis 12 und von 12 bis 13 Uhr.

Zur Kontrolle der Säure-Basen Verhältnisse wurden unmittelbar vor und 3 bzw. 4 Stunden nach oraler NaHCO_3 Verabreichung Blutproben entnommen.

2.3.3 Blutgasanalysen

Die Bestimmung der Blutgase während der Ammoniumchlorid- und Bikarbonatbelastung erfolgte im Ohrläppchen-Kapillarblut mit der von SIGGAARD-ANDERSEN, ENGEL, JÖRGENSEN und ASTRUP (1960) angegebenen Methode. Die Blutproben wurden dabei durch Punktur des Ohrläppchens und anaerobe Füllung von Heparin-Fluorid enthaltenden Glaskapillaren entnommen und unmittelbar nach Abnahme gemessen. Als Meßgerät diente ein Meßwagen der Firma Radiometer (Kopenhagen) mit der Mikro-Astrup-Einrichtung Typ AME 1. Zur Eichung der auf 38°C thermostatisierten Glaselektrode und der Kalomelelektrode wurden die Phosphatpuffer pH 7.381 und pH 6.840 (Firma Radiometer) verwendet.

Im Prinzip wurden 3 pH Werte des Blutes gemessen: tatsächlicher pH bei aktuellem pCO_2 und pH bei Äquibrisierung mit 2 verschiedenen bekannten CO_2 Drucken (ca. 4 % und 8 % CO_2 in O_2 Gasgemischen). Da die Beziehung $\log \text{pCO}_2$ und pH bei graphischer Darstellung gerade Linien ergibt, können die übrigen Säure/Basen Werte, nämlich pCO_2 , Basenüberschuß bzw.

-defizit (BE), und Standard-Bikarbonat (StB) aus einem Nomogramm errechnet werden (SIGGAARD-ANDERSEN und ENGEL 1960).

Die bei der Errechnung der renal-tubulären Bikarbonatreabsorption wichtigen Werte für das aktuelle Plasmabikarbonat konnten bei bekanntem Blut $p\text{CO}_2$ und pH aus dem "Blood Acid-Base Alignment Nomogram" von SIGGAARD-ANDERSEN (1963) entnommen werden.

2.3.4 Bestimmung der renalen Säureausscheidung

Die pH-Werte, titrierbare Acidität und Bikarbonatkonzentrationen wurden sowohl beim Ammoniumchlorid- als auch beim Bikarbonatbelastungstest stets nach Urinabnahme bei Zimmertemperatur bestimmt. Auch Harnammoniak-Bestimmungen wurden nach Möglichkeit sofort durchgeführt; falls dies jedoch sich als zeitlich unmöglich erwies, wurden kleine Urinportionen mit Zusatz eines Konservators (Toluol oder Thymol) eingefroren und zu einem späteren Zeitpunkt bestimmt.

2.3.4.1 Harn-pH, titrierbare Acidität, Bikarbonat

Die Bestimmung dieser drei Größen erfolgte gleichzeitig in einer Urinprobe nach dem von GYÖRY und EDWARDS (1967) angegebenen Verfahren.

Als Meßgerät diente eine Meßkette bestehend aus einem Titrator (Typ TTT 1c) und einer Auto-Burette (Typ ABU 1a) der Firma Radiometer (Kopenhagen). Die Eichung der Elektroden (G 2222 C und K 497) erfolgte stets vor Versuchsbeginn bei Zimmertemperatur mit Standardacetatlösung (pH 6.62 Firma Merck, Darmstadt).

Das Grundprinzip dieser Harn-Bikarbonatanalyse ist die Austreibung der chemisch gebundenen Kohlensäure durch eine starke Säure und Rücktitration der Harnprobe mit standardisierter Natronlauge auf den aktuellen Harn-pH-Wert. Wird der Urin jetzt bis pH 7.4 weiter titriert, so läßt sich aus dem Verbrauch an Lauge zur Rücktitration auf den ursprünglichen Urin-pH der Bikarbonatgehalt berechnen und aus der Differenz der beiden Titrationsvolumina die titrierbare Azidität.

Als Reagenzien wurden 1n-Salzsäure und 0,1n-Natronlauge verwandt.

Bei den 5 ml Urinproben erwiesen sich bis zu einem Harn-pH von 8.0 0.5 ml der Salzsäure und über pH 8.0 1.0 ml 1n HCL als zur CO₂-Austreibung ausreichende Säuremengen. Durch ständiges Rühren der Urinprobe mittels eines Magnetrührers bei Unterdruck-erzeugung mit der Wasserstrahlpumpe, konnte die CO₂-Austreibungszeit auf 5 min. begrenzt werden.

Da unter einem pH von 6.0 nur unmaßgebliche Bikarbonatmengen im Urin erscheinen (WRONG u. DAVIES 1959, MENGELE 1966), erfolgten die Bestimmungen für Bikarbonat lediglich bei Harn-pH über 6.0.

Berechnungen:

$$\text{HCO}_3 \text{ (}\mu\text{ M/h)} = 200 \times \frac{L - \text{Vol. A}}{L} \times \text{ml 1n HCL} \times \text{ml Urin/h}$$

$$\text{TA (}\mu\text{ M/h)} = 200 \times \frac{\text{Vol. B} - \text{Vol. A}}{L} \times \text{ml 1n HCL} \times \text{ml Urin/h}$$

$$\text{Bei pH unter 6.0: TA (meq/h)} = \frac{\text{ml NaOH} \times \text{Urinvol. /h}}{50}$$

Vol.A: Verbrauch von 0.1 n NaOH zur Titration bis
zum aktuellen Harn-pH (nach CO₂-Austreibung)

Vol.B: Gesamt NaOH-Verbrauch bis pH 7.4

L: Leerwert in ml NaOH (mit Standardacetat).

2.3.4.2 Ammoniak-Bestimmungen

Die Harnammoniak-Bestimmungen wurden mit der Mikro-diffusionsmethode nach CONWAY und O'MALLEY (1942) durchgeführt. Als Diffusionskammer dienten modifizierte Conway-Zellen (WÜST, 1954) mit eingeschliffenem Deckel.

Im Prinzip wird hierbei in einer Diffusionskammer das Ammoniak durch Mischung des Urins mit einer starken Lauge (gesättigte K₂CO₃) in Freiheit gesetzt und von Mischindikator enthaltender Borsäure absorbiert. Nach 45 min. Diffusionszeit wird das Borsäurereagenz mit n/50 HCl bis zum Umschlagspunkt des Indikators titriert.

Der HCl-Verbrauch in ml multipliziert mit 100 ergibt den NH₄-Gehalt des Urins in meq/l.

2.3.5 Bestimmung der glomerulären Filtration

Um die aufwendige Inulin - Clearance mit intravenöser Dauerinfusion zu umgehen, wurde zur Beurteilung der Nierenfunktion während der Belastungsversuche die endogene Kreatinin-Clearance bestimmt.

Bei dieser ursprünglich von JAFFE (1886) entwickelten Methode wird Prikinsäure in alkalischer Lösung durch Kreatinin zu roter Pikraminsäure reduziert, welches gegen einen Blindwert photometriert werden

kann. Für die Urinkreatinin-Bestimmungen wurden die Proben angesäuert und erhitzt, um den störenden Einfluß von Aceton bzw. Aceto-Essigsäure auszuschalten (PETERS und van SLYKE, 1961).

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde dann folgendermaßen bestimmt:

$$\text{GFR (ml/min)} = \frac{\text{Urin Kreat. (mg \%)}}{\text{Serum Kreat. (mg \%)}} \times \text{Urinvol. (ml/min)}$$

2.4 Urin-pH-Messung unter exogener Säurebelastung bei Harnwegsinfektion mit urease-positiven Bakterien

Um den Einfluß eines massiven Harninfektes auf die Messung der aktuellen Wasserstoffionenkonzentration unter der exogenen Säurebelastung zu bestimmen, wurden einige in-vitro Versuche unternommen. Als Keimquelle diente eine auf Blutagar gezüchtete Reinkultur von *Proteus vulgaris*, da dieser Erreger als urease-positiver Keim zur hydrolytischen Spaltung von Harnstoff und damit zur Veränderung des aktuellen Harn-pH Wertes befähigt ist.

2.4.1 Versuchsablauf

Um bei dieser in-vitro Versuchsreihe reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, wurde der Versuchsablauf möglichst analog der exogenen Säurebelastung gestaltet. Das im gesamten ableitenden Harnhohlraum-system nach vollständiger Blasenentleerung verbleibende Urin-Residualvolumen wurde mit etwa 20 ml angenommen. Dieser Näherungswert ergab sich aus dem durchschnittlich für die retrograde Pyelographie gebrauchten Kontrastmittelvolumen und einer geringen unvermeidbaren Restharmmenge in Ureteren und Blase.

Für die während der Säurebelastungstests stündlich gemessenen Harnportionen errechnete sich ein Volumen von durchschnittlich etwa 80 ml, so daß sich ein Verhältnis der stündlichen Urinproduktion zum Urin-Residualvolumen nach Blasenentleerung von 4 : 1 ergibt.

Diese kalkulierte Beziehung galt als Ausgangspunkt der Überlegungen.

Die in-vitro Versuche wurden mit sterilem Morgenurin von 5 gesunden Personen und zur Prüfung ihrer Reproduzierbarkeit parallel zu zwei Ammoniumchloridbelastungen bei Patienten ohne Störungen im Säure/Basen-Haushalt oder alkalischen Harninfekt durchgeführt.

Dazu wurde zunächst Normalurin mit *Proteus* infiziert und 12 Stunden bei 37°C inkubiert, so daß eine erhebliche Bakterienproliferation mit Alkalisierung und Verjauchung des Urins stattfand.

Jeweils 8 ml der 7 sterilen Morgenurinportionen wurden darauf mit 2 ml des verjauchten Urins vermischt, 1 std. bei 37°C inkubiert und anschließend zur Vermeidung weiterer überschießender Bakterienproduktion mit Toluol überschichtet und bei +4°C im Kühlschrank aufbewahrt. Der pH Wert dieser Proben nach einstündiger Inkubation galt analog den in-vivo Säurebelastungen als Nullwert für die Versuchsreihen mit infiziertem Urin.

Im Prinzip wurde dann in-vitro schrittweise der Säurebelastungstest nachgeahmt und zwar mit sterilem und infiziertem Urin.

Statt der stündlichen Urinproduktion von 80 ml wurden jeweils 8 ml der sterilen Morgenurinportionen verwandt und stets bei 37°C für eine Stunde inkubiert. Das oben genannte Verhältnis von stündlich produziertem Harn zum Urin-Residualvolumen nach Entleerung von 4 : 1

wurde durch Überimpfung von jeweils 2 ml des zuvor inkubierten Ansatzes auf den folgenden hergestellt.

Analog der während des Säurebelastungstests auftretenden Harnazidifikation erfolgte die Ansäuerung der Urinportionen in-vitro mit wachsenden Mengen 0,1 n Salzsäure. Dies erübrigte sich bei den beiden parallel der Säurebelastung durchgeführten Versuchen, da hier die endogen azidifizierten stündlichen Sammelurinportionen benutzt werden konnten.

Zusätzlich zu diesen Verdünnungsreihen mit infiziertem (im Schema: B) und sterilem Urin (A) wurde eine dritte Versuchsreihe (C) angesetzt, bei der die stündlich inkubierten Ansätze mit jeweils 2 ml der im Kühlfach aufbewahrten massiv infizierten Morgenurinprobe beimpft wurden.

Die pH-Werte aller Ansätze wurden jeweils nach einstündiger Inkubation gemessen.

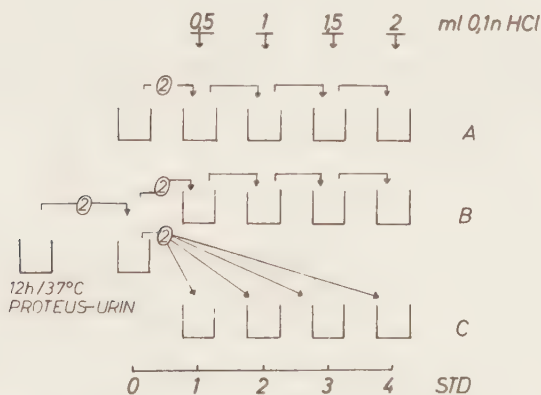


Abb. 1 : Bakterieneinfluß bei Harnsäuerung. Titrationschema der Versuchsreihen mit sterilem (A) und infiziertem (B u. C) Urin.

3. ERGEBNISSE

3.1 Kalzium/Phosphat-Stoffwechseldiagnostik

3.1.1 Sulkovitchtest

Eine negative Sulkovitch-Probe, also nur minimale kalziumoxalat-bedingte Opaleszenz, wurde lediglich bei 7 der 100 untersuchten Harnsteinträger gefunden. Gut 3/4 aller Kranken wies einen 1- bis 2-fach positiven Test auf, was gemäß den Vorversuchen einem Harn-Kalzium-Gehalt zwischen 150 und 250 mg/l entsprechen würde. 14 Patienten hatten nach der Sulkovitch Klassifikation eine echte Hyperkalziurie (3-fach positiver Test) mit Urin-Kalziummengen um 350 mg/l.

Bei negativer S-Probe lagen sämtliche Serum-Kalziumwerte im Normbereich, bei den übrigen Gruppen wurden häufig Serumkonzentrationen über 5.5 mval/l gefunden. Die Gruppe mit 2-fach positivem Test enthielt 5 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus sowie einen Kranken mit paraneoplastischer Hyperkalzaemie und unter den Patienten mit 3-fach positivem S-Test wurden 2 Fälle von primärem HPT gefunden.



Abb. 2 : Serumkalzium bei Kranken mit Urolithiasis, in 4 Gruppen unterteilt, je nach Ergebnis der Sulzowitch-Probe (H.SOMMERKAMP 1970)

○ = HPT Fälle

△ = paraneoplastische Hyperkalzaemie

3.1.2 Quantitative Bestimmung von Kalzium und anorganischem

Phosphor in Serum und 24-Std.-Urin

Hier wurden 17 Patienten mit primärem HPT einem unausgewählten Kollektiv von Kranken mit kalziumhaltigen Harnwegskonkrementen gegenübergestellt (Abb.3+4).

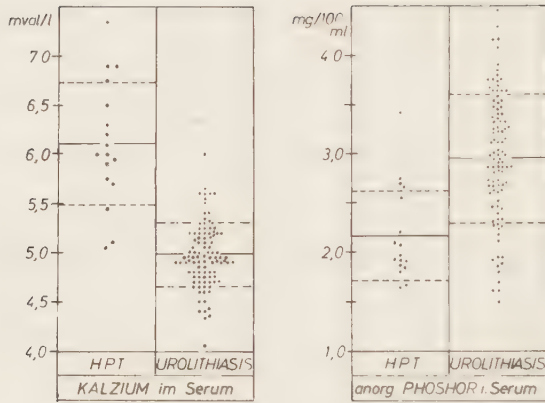


Abb. 3 : Kalzium und anorganischer Phosphor im Serum von Patienten mit primärem HPT (n=17) und Kranken mit Urolithiasis (n = 100).

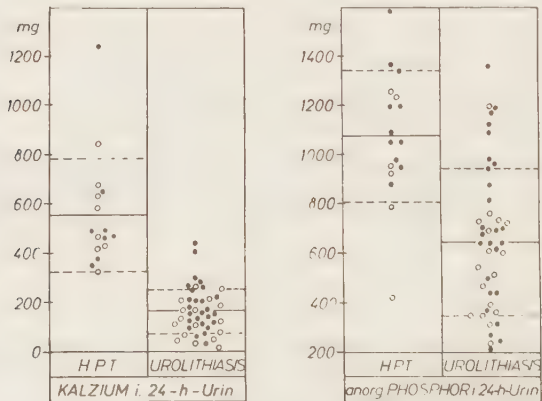


Abb 4 : Kalzium und anorganischer Phosphor im 24-Std.-Urin von Patienten mit primärem HPT und Kranken mit Urolithiasis (n = 43). (Frauen = o ; Männer = ●)

Berechnet wurden jeweils die Mittelwerte und Standardabweichungen der beiden Kollektive, sowie die Signifikanz der Differenzen ihrer Mittelwerte.

Die mittlere Serum-Kalzium-Konzentration der HPT-Patienten lag bei 6.11 ± 0.63 mval/l und bei den 100 Patienten mit Nephrolithiasis bei 4.98 ± 0.33 mval/l. Dieser Unterschied erwies sich als statistisch hochsignifikant ($p < 0.001$). Für den anorganischen Phosphor wurden bei den Steinpatienten Serumwerte von 2.96 ± 0.47 mg/100 ml gefunden. Die HPT-Fälle hingegen hatten im Mittel Phosphor-Konzentrationen von 2.17 ± 0.47 mg/100 ml, was gegenüber den Serum-Phosphorwerten der Steinpatienten eine signifikante Erniedrigung bedeutet ($p < 0.001$).

Die unter Normalkost im 24-Std.-Urin ausgeschiedene Kalziummenge der männlichen HPT-Patienten war mit 563.9 ± 288.3 mg bei den männlichen Steinpatienten signifikant höher ($p < 0.001$). Auch bei den weiblichen Patienten zeigte ein Vergleich der beiden Kollektive für HPT-Kranke mit 545.8 ± 168.3 mg/24^h gegenüber den Steinkranken mit 136.2 ± 74.3 mg Ca/24^h eine signifikante Erhöhung ($p < 0.001$).

Die mittlere Phosphorkonzentration von 714.8 ± 322.2 mg im 24-Std.-Urin war bei den männlichen Kranken mit Urolithiasis signifikant niedriger als bei dem entsprechenden HPT-Kollektiv mit 1154.8 ± 212.1 mg/24^h ($p < 0.001$). Bei den Frauen wurde für die Steinkranken mit 567.2 ± 233.2 mg P/24^h ebenfalls ein signifikanter Unterschied zu der erhöhten Phosphorausscheidung der HPT-Patientinnen mit im Mittel 928.7 ± 308.6 mg/24^h gefunden ($p < 0.01$).

5.1.5 Clearance-Ergebnisse

Die Inulin-Clearance, bezogen auf 1.93 m^2 Körperoberfläche betrug bei den Patienten mit primärem HPT $78.05 \pm 20.76 \text{ ml/min}$. Bei den 17 Kranken mit Urolithiasis wurde dagegen eine mittlere glomeruläre Filtrationsrate von $93.18 \pm 9.93 \text{ ml/min./1.73 m}^2$ gefunden. Das bedeutet eine signifikante Erniedrigung der GFR bei den HPT-Kranken gegenüber der glomerulären Filtrationsleistung der Steinkranken ($p < 0.02$).

Die renale Phosphatsekretion der HPT-Fälle war mit $508.9 \pm 188.9 \text{ } \mu\text{g/min}$ gegenüber $365 \pm 157 \text{ } \mu\text{g/min}$ bei Kranken mit Nephrolithiasis signifikant erhöht ($p < 0.02$).

Demzufolge ist die prozentuale tubuläre Phosphat-Rückresorption (TRP) der HPT-Patienten bei einem Bereich von 37.2 bis 88.9 % im Mittel mit $69.17 \pm 14.77 \%$ signifikant erniedrigt gegenüber der TRP der Steinkranken mit $86.78 \pm 6.26 \%$ bei einem Bereich von 75.82 % bis 96.58 % ($p < 0.001$).

Die mittlere Phosphat-Clearance der HPT-Fälle betrug $23.43 \pm 7.33 \text{ ml/min}$ (Bereich: 8.48 bis 38.47 ml/min). Das bedeutet eine signifikante Erhöhung ($p < 0.001$) zur Phosphat-Clearance der Urolithiasis-Patienten mit $13.18 \pm 6.22 \text{ ml/min}$ bei einem Bereich von 3.06 bis 21.50 ml/min.

Der Phosphat-Exkretions-Index wurde nach der oben angegebenen Regressionsgleichung errechnet. Er betrug bei den HPT-Patienten im Mittel 0.23 ± 0.18 (Bereich: + 0.101 bis + 0.483) und war damit signifikant erhöht ($p < 0.001$) gegenüber dem PEI bei Steinkranken mit $+ 0.03 \pm 0.07$ (Bereich: - 0.096 bis + 0.152).

Tabelle Nr. 2

Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s) der Ca- und P-Bestimmungen in Serum und 24-Std.-Urin, sowie Clearance-Untersuchungen bei 17 Patienten mit primärem HPT (renale Form) und Patienten mit normocalcämischer Urolithiasis und alkalischem Urin (100 mal Ca/P im Serum; 43 mal Ca/P im 24-Std.-Urin; 17 mal Clearance).

	HPT		Nephrolithiasis	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
<u>Serum</u>				
Kalzium (meq/l)	6.11	$\pm$ 0.63	4.98	$\pm$ 0.33
anorg.P (mg/100 ml)	2.17	$\pm$ 0.47	2.96	$\pm$ 0.65
<u>24-Std.-Urin</u>				
Kalzium (mg)	554.8	$\pm$ 228.3	168	$\pm$ 93
♂	563.9	$\pm$ 288.3	189.6	$\pm$ 97.8
♀	545.8	$\pm$ 168.3	136.2	$\pm$ 74.3
anorg.P (mg)	1075	$\pm$ 265	656	$\pm$ 297
♂	1154.8	$\pm$ 212.1	714.8	$\pm$ 322.2
♀	928.7	$\pm$ 308.6	567.2	$\pm$ 233.0
<u>Clearance</u>				
GFR (ml/min)				
1.73 m ²	78.05	$\pm$ 20.76	93.18	$\pm$ 9.93
Urin-P (g/min)	508.9	$\pm$ 188.9	365	$\pm$ 157
TRP-%	69.19	$\pm$ 14.77	86.78	$\pm$ 6.26
C _{PO₄} (ml/min)	23.43	$\pm$ 7.33	13.18	$\pm$ 6.22
C _{PO₄} /C _{In}	0.29	$\pm$ 0.11	0.12	$\pm$ 0.05
PEI	0.23	$\pm$ 0.12	0.03	$\pm$ 0.07

3.2 Ergebnisse der Untersuchung der renalen Säure-Basen Regulation

3.2.1 Endogene Kreatinin-Clearance -----

Bei Plasma-Kreatininkonzentrationen über 2 mg% tritt die tubuläre Kreatinin-Sekretion meßbar in Erscheinung, so daß bei Niereninsuffizienz die Kreatinin-Clearance höher sein kann als das Filtrat (DEETJEN, P., 1970). Diese Ungenauigkeit wurde wegen des erheblich geringeren Arbeitsaufwandes dieser Untersuchung gegenüber der Inulin-Clearance in Kauf genommen, zumal nur bei 3 Kranken Konzentrationen über 2 mg% gefunden wurden. Die Ergebnisse der während der Säure-Belastung bestimmten glomerulären Filtration sind in den Tabellen Nr. 3 a und b zusammengefaßt.

Die mittlere Serum-Kreatinin-Konzentration der Kontrollpersonen betrug 1.12 ± 0.14 mg/100 ml. Bei den RTA-Patienten wurde eine Kreatinin-Konzentration von 2.95 ± 1.83 mg/100 ml Serum gefunden. Sie ließ sich statistisch nicht signifikant gegen das Kontrollpersonen-Kollektiv abgrenzen ($0.10 > p > 0.05$). Dies erklärt sich aus der relativ kleinen Kontrollpersonenzahl mit ihrem an der oberen Grenze der Norm liegenden Serumkreatinin-Mittelwert. Der mittlere Kreatininwert bei den Steinpatienten entspricht mit 0.98 ± 0.24 mg/100 ml Serum eher einem Normalkollektiv und unterscheidet sich auch signifikant von dem erhöhten Wert der RTA-Patienten ($p < 0.01$).

Die glomeruläre Filtrationsrate der RTA-Patienten betrug im Mittel 46.06 ± 22.49 ml/min und konnte aus obengenannten Gründen ebenfalls nicht signifikant

von der GFR der Normalpersonen mit 72.17 ± 46 ml/min getrennt werden ($0.30 > p > 0.20$).

Im Vergleich zur Filtration der Stein-Patienten mit 96.91 ± 28.0 ml/min konnte jedoch auch hier eine signifikante Erniedrigung der GFR bei den RTA-Patienten gezeigt werden ($p < 0.005$).

Tabelle Nr. 3 a :

erum-Kreatinin und glomeruläre Filtrationsrate bei Patienten mit Urolithiasis und alkalischem Harninfekt sowie bei Kontrollpersonen.

N a m e	Kreatinin mg/100 ml Serum	GFR ml/min	GFR ml/min 1.73 m ²
Kontrollpersonen			
L.F.	0.96	152.80	155.31
A.K.	1.05	40.80	42.14
J.H.	1.36	57.80	58.90
D.S.	1.15	63.80	69.93
C.W.	1.09	45.65	39.91
Stein-Patienten			
F.K.	0.60	150.0	134.50
E.K.	1.02	75.0	91.04
H.L.	0.90	119.0	122.00
R.R.	0.81	71.0	74.50
H.R.	1.11	93.2	90.54
G.S.	1.39	--	--
M.H.	0.84	96.1	102.00
M.U.	1.27	66.25	72.55
R.R.	0.93	104.8	85.14
RTA-Patienten			
L.H.	1.83	63.35	65.22
R.K.	6.29	10.40	11.30
C.N.	3.78	32.11	32.11
K.H.	1.43	67.50	--
M.F.	1.80	40.40	40.80
R.N.	2.57	62.60	57.97

Tabelle Nr. 3 b :

Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s) von Serum-Kreatinin und glomerulären Filtrationsraten bei Patienten mit Urolithiasis und alkalischem Harninfekt sowie bei Kontrollpersonen.

		Kreatinin mg/100 ml Serum	GFR ml/min	GFR ml/min 1.73 m ²
Kontroll- personen	$\bar{x}$	1,12	72,17	73,23
	s	$\pm$ 0,14	$\pm$ 46,00	$\pm$ 47,52
Stein- Patienten	$\bar{x}$	0,98	96,91	96,53
	s	$\pm$ 0,24	$\pm$ 28,00	$\pm$ 21,98
RTA- Patienten	$\bar{x}$	2,95	46,06	41,48
	s	$\pm$ 1,83	$\pm$ 22,49	$\pm$ 21,41

5.2.2 Ergebnisse der oralen Ammoniumchlorid-Belastung

Bei den Kontrollpersonen sanken die Harn-pH-Werte nach Einnahme von $0.1 \text{ g-} (= 0.19 \text{ mval})$ Ammoniumchlorid pro kg Körpergewicht rasch und lagen nach 4 Stunden zwischen pH 4.74 und 5.40. Da alle Harnreaktionen zu diesem Zeitpunkt deutlich unter pH 5.3 - 5.4 lagen, war der Nachweis einer normalen tubulären Reaktion auf die exogene metabolische Azidose in Form einer adäquat gesteigerten Wasserstoffionen-Sekretion erbracht.

Analog dazu stieg die titrierbare Azidität von im Mittel $0.94 \pm 0.43 \text{ meq}$ in der ersten Stunde nach oraler Säurebelastung auf $1.76 \pm 0.95 \text{ meq}$ in der 4. Stunde. Als Zeichen der kompensatorisch ebenfalls gesteigerten tubulären Ammoniogenese stieg die mittlere Urin-Ammoniumkonzentration von $1.70 \pm 0.86 \text{ meq}$ in der 1. Stunde auf $3.94 \pm 1.03 \text{ meq}$ in der 4. Stunde (s.a. Tab. Nr. 6 a und b, 7 a und b sowie Abb. Nr. 5 und 6).

Die 15 Patienten mit rezidivierender Nephrolithiasis wurden ebenfalls diesem Test unterzogen und nach Auswertung der Ergebnisse in zwei Gruppen - Steinpatienten und RTA-Patienten - unterteilt (Tab. 5,6,7).

Alle Kranken aus der Gruppe der Steinpatienten reagierten normal auf die exogene Säurebelastung mit deutlich gesteigerter Wasserstoffionen-Sekretion. Dies zeigte sich im Absinken des Urin-pH von im Mittel 6.79 ± 0.64 auf 5.13 ± 0.30 . Obwohl der Patient R.R. den Grenzbereich von pH 5.3 - 5.4 nicht ganz erreichte, wurde er zu dem Kollektiv der Patienten mit normaler tubulärer H^+ -Ionenelimination gereiht, da seine pH-Kurve noch eine negative Steigung hatte und er einen massiven Mischinfekt der Harnwege mit

urease-positiven Keimen der Gattungen Proteus und Klebsiella aufwies (Abb. 5).

(Der Einfluß eines massiven Harnwegsinfektes auf die Aussagekraft dieses Tests ist weiter unten genauer untersucht worden.)

Die Wasserstoffionen-Elimination in Form von titrierbarer Azidität stieg bei den Steinpatienten im gleichen Maße wie bei den Kontrollpersonen. Sie unterschied sich zu keinem Zeitpunkt signifikant von der titrierbaren Azidität der Kontrollgruppe. (4. Std. = $0.95 > p > 0.90$). Auch die Ammoniakausscheidung stieg deutlich (Tab. 7 a und b). Insgesamt lagen jedoch die mittleren Urinammoniakwerte der Stein-Patienten etwas niedriger als bei den Kontrollpersonen. Dieser Unterschied ließ sich jedoch während der 3. Stunde nicht als signifikant abgrenzen. ($0.20 > p > 0.10$).

Bei 6 Patienten mit rezidivierender Nephrolithiasis konnten durch die orale NH_4Cl -Belastung deutliche Störungen der Wasserstoffionen-Sekretion aufgedeckt werden. Sie wurden als RTA-Gruppe bezeichnet.

Bei keinem Kranken dieser Gruppe konnte eine adäquate tubuläre Reaktion in Form gesteigerter H^+ -Ionen-elimination und daraus resultierendem Harn-pH Abfall unter pH 5.4 beobachtet werden (Abb.5). Die mittlere Urin-pH Erniedrigung von $\text{pH } 7.15 \pm 0.70$ vor Versuchsbeginn auf $\text{pH } 6.64 \pm 0.77$ 4 Stunden danach war deutlich vermindert.

Mit Ausnahme der Patientin R.K. wiesen die Patienten dieser Gruppe normale Säure/Basen-Verhältnisse im Blut auf. Da bei ihnen jedoch ein tubulärer Azidifikationsdefekt besteht, wird dieses Syndrom nach Vorschlag von WRONG und DAVIES (1959) als inkomplette distale tubuläre Azidose bezeichnet.

NH₄CL BELASTUNGSTEST BEI BDS NEPHROLITHIASIS
+ALKAL. HARNINFEKT

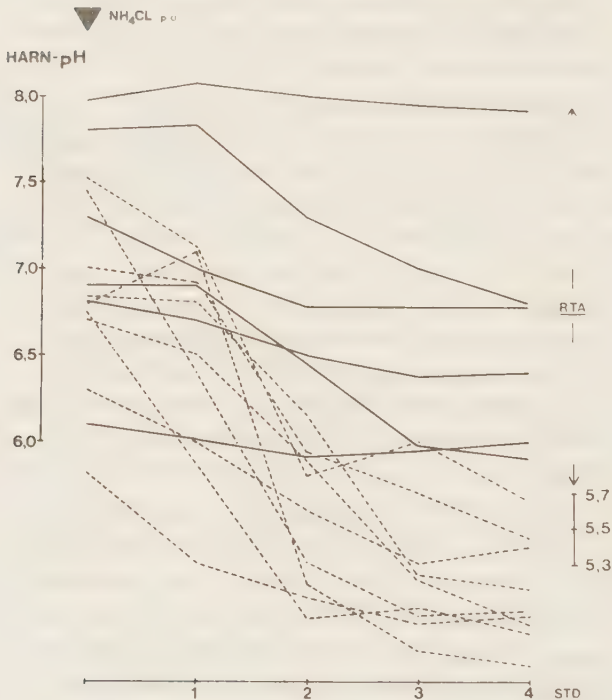


Abb. 5 : Ammoniumchlorid-Belastungstest bei 15 Patienten mit Nephrolithiasis und alkalischem Harninfekt. (Harn-pH-Werte unter Belastung)

Bei der Patientin R.K. hingegen bestand bereits eine deutliche Plasmaazidose mit einem Basendefizit von 11.9 mval/l und einem stark erniedrigtem Standard-Bikarbonat von 14.0 mval/l. Sie zeigte das Vollbild einer distalen RTA, wobei die ausgeprägte Niereninsuffizienz mit stark eingeschränkter glomerulärer Filtration von 10.4 ml/min und einem Serum-Kreatinin von 6.29 mg% erschwerend hinzukommt. Der bei ihr

seit 1 1/2 Jahren bekannte Diabetes mellitus mag die Tendenz zur azidotischen Stoffwechselentgleisung noch verstärken.

Ebenfalls bezeichnend für den tubulären Azidifikationsdefekt der RTA-Patienten ist die während der induzierten metabolischen Azidose nahezu gleichbleibende Wasserstoffionenausscheidung in Form von titrierbarer Azidität. (Tab. Nr. 6 a und b). Die stündlichen Mittelwerte unterscheiden sich statistisch signifikant von denen der Kontrollpersonen (4. Std. = $p < 0.01$).

Die Ammoniak-Ausscheidung der RTA-Patienten war unterschiedlich. Während die Patienten C.N. und M.F. offenbar eine durchaus normale Ammoniogenese aufwiesen, so war bei den Patienten L.H., R.K. und K.H. eine verminderte und bei der Patientin R.N. eine unverändert niedrige Ammoniak-Ausscheidung zu verzeichnen.

Die mittlere NH_4^+ -Ausscheidung aller RTA-Patienten war gegenüber den Normalpersonen jedoch signifikant erniedrigt (3. Std. = $p < 0.02$, 4. Std. = $p < 0.01$)

Aus dem Vergleich von Standard-Bikarbonat und Basenüberschuß vor bzw. 2 - 4 Stunden nach Ammoniumchlorid-Verabreichung konnte die enterale NH_4Cl -Resorption kontrolliert werden. Bei allen Personen kam es zu einem deutlichen Abfall von Stb. und BE, so daß eine befriedigende Resorption des Ammoniumsalzes stattgefunden haben mußte (Tab. Nr. 8 a und b).

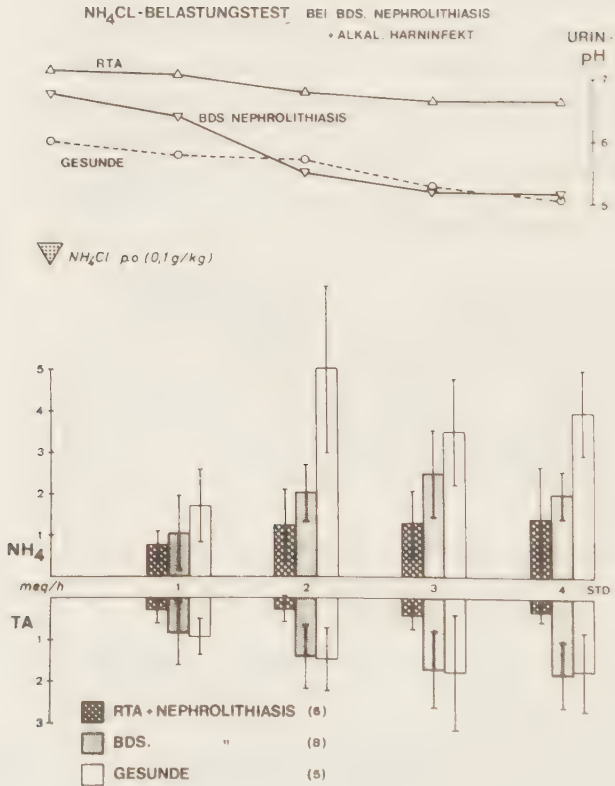


Abb. 6 : Ammoniumchlorid-Belastungstest bei Steinpatienten mit alkalischem Harninfekt und Kontrollpersonen.

(pH-Mittelwerte und stündliche Ausscheidung von NH₄ und titrierbarer Säure (TA)).

Tabelle Nr. 4

Elektrolytbestimmungen in Serum und 24-Std.-Urin bei Patienten mit Urolithiasis und alkal. Harninfekt. (Bei mehrfachen Bestimmungen wurden die Mittelwerte genommen).

Serum: Ca, K, Na in mval/l; P in mg%

Urin: Ca, P in mg/24 Std.

Name	Serum				24-Std.Urin	
	Ca	P	K	Na	Ca	P
F.K.	4.9	3.87	4.3	148	171	736
E.K.	4.95	3.69	4.45	142	52	149
H.L.	4.60	3.77	4.70	149	116	273
R.R.	4.88	3.95	4.45	141	170	693
H.R.	4.85	2.44	4.55	147	85	315
G.S.	4.90	3.00	4.90	145	79	615
M.H.	4.60	3.80	4.15	142	189	365
M.U.	4.30	2.96	3.85	141	-	-
R.R.	5.10	3.33	4.65	143	186	982
L.H.	4.20	-	4.40	142	-	-
R.K.	3.25	6.63	4.33	145	53	758
C.N.	4.40	3.64	4.90	140	54	920
K.H.	4.35	4.47	4.90	145	36	210
M.F.	4.65	2.86	4.10	152	67	518
R.N.	4.70	3.38	4.40	146	35	-

Tabelle Nr. 5 a :

pH-Werte vor und während der Ammoniumchlorid-Belastung bei Patienten mit Urolithiasis und alkal. Harninfekt sowie bei Kontrollpersonen.

Name	NH ₄ Cl		S t u n d e n			
	0 ▼	1	2	3	4	
Kontroll-						
personen						
L.F.	5,36	5,21	4,85	4,68	4,74	
A.K.	4,81	4,74	6,18	5,31	5,02	
J.H.	6,64	6,47	6,28	5,56	5,09	
d.s.	6,08	5,84	5,31	5,02	5,36	
C.W.	7,21	6,82	6,09	5,85	5,40	
Stein-						
Patienten						
F.K.	6,79	7,10	5,18	4,80	4,73	
E.K.	6,75	5,88	4,98	5,05	4,90	
H.L.	6,71	6,50	5,90	5,20	4,95	
R.R.	5,83	5,30	5,10	4,95	5,00	
H.R.	7,45	6,40	5,31	5,00	5,00	
G.S.	6,83	6,81	6,16	5,20	5,12	
M.H.	7,00	6,90	5,91	5,72	5,39	
M.U.	6,30	6,00	5,60	5,30	5,40	
RTA-						
Patienten						
L.H.	6,91	6,90	6,45	5,97	5,90	
R.K.	6,10	6,01	5,91	5,95	6,00	
C.N.	6,82	6,70	6,52	6,38	6,40	
K.H.	7,30	7,00	6,78	6,78	6,77	
M.F.	7,81	7,85	7,29	7,01	6,88	
R.N.	7,97	8,09	8,00	7,95	7,91	

Tabelle Nr. 5 b :

Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) der pH-Werte vor und während der NH_4Cl -Belastung bei Patienten mit Urolithiasis und alkal. Harninfekt sowie bei Kontrollpersonen.

		NH_4Cl		S t u n d e n		
		0 ▼	1	2	3	4
Kontroll- Personen (n = 5)	$\bar{x}$	6,02	5,81	5,74	5,28	5,12
	s	$\pm 0,95$	$\pm 0,91$	$\pm 0,64$	$\pm 0,50$	$\pm 0,30$
Stein- Patienten (n = 9)	$\bar{x}$	6,79	6,44	5,55	5,24	5,13
	s	$\pm 0,64$	$\pm 0,71$	$\pm 0,53$	$\pm 0,45$	$\pm 0,30$
RTA- Patienten (n = 6)	$\bar{x}$	7,15	7,09	6,82	6,67	6,64
	s	$\pm 0,70$	$\pm 0,78$	$\pm 0,78$	$\pm 0,79$	$\pm 0,77$

Tabelle Nr. 6 a :

Titrierbare Azidität unter Ammoniumchlorid-Belastung bei Patienten mit Urolithiasis und alkal. Harninfekt sowie bei Kontrollpersonen.

(Alle Angaben in mval_{pro} Stunde)

Name	S t u n d e n			
	1	2	3	4
Kontroll-Personen				
L.F.	1,34	2,01	1,65	2,09
A.K.	0,54	0,53	0,63	0,60
J.H.	1,00	0,95	1,24	1,32
D.S.	1,39	2,36	4,22	3,16
C.W.	0,43	1,53	1,21	1,64
Stein-Patienten				
F.K.	0,13	1,15	1,97	2,10
E.K.	1,64	3,16	2,37	2,71
H.L.	0,21	0,84	0,88	0,89
R.R.	2,01	1,34	1,79	1,15
H.R.	0,81	1,60	1,83	2,96
G.S.	--	--	1,13	1,13
M.H.	0,07	0,71	0,66	1,44
M.U.	0,53	1,02	1,30	1,40
R.R.	1,59	1,49	3,65	2,60
RTA-Patienten				
L.H.	0,57	0,17	0,65	0,31
R.K.	0,78	0,87	0,86	0,74
C.N.	0,32	0,37	0,58	0,44
K.H.	0,21	--	0,32	0,21
M.F.	0,00	0,06	0,13	0,22
R.N.	0,0	0,0	0,0	0,0

Tabelle Nr. 6 b :

Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) der titrierbaren Azidität unter NH_4Cl -Belastung bei Patienten mit Urolithiasis und alkal. Harninfekt sowie bei Kontrollpersonen.

(Alle Angaben in mval/h).

		S t u n d e n			
		1	2	3	4
Kontroll-					
Personen	$\bar{x}$	0,94	1,47	1,79	1,76
(n = 5)	s	$\pm 0,43$	$\pm 0,76$	$\pm 1,40$	$\pm 0,95$
Stein-					
Patienten	$\bar{x}$	0,87	1,41	1,73	1,82
(n = 9)	s	$\pm 0,77$	$\pm 0,78$	$\pm 0,90$	$\pm 0,78$
RTA-					
Patienten	$\bar{x}$	0,31	0,29	0,42	0,32
(n = 6)	s	$\pm 0,31$	$\pm 0,34$	$\pm 0,33$	$\pm 0,24$

Tabelle Nr. 7 a :

NH_4^+ -Ausscheidung unter Ammoniumchlorid-Belastung bei
 Patienten mit Urolithiasis und alkal. Harninfekt
 sowie bei Kontrollpersonen.
 (Alle Angaben in mval pro Stunde)

Name	S t u n d e n			
	1	2	3	4
Kontroll- Personen				
L.F.	1,89	1,87	1,97	2,64
A.K.	1,75	4,49	3,11	3,68
J.H.	2,47	7,21	4,54	3,61
D.S.	0,28	5,94	5,11	5,29
C.W.	2,15	5,70	2,81	4,52
Stein- Patienten				
F.K.	0,87	2,69	2,69	2,33
E.K.	1,15	2,84	1,44	1,53
H.L.	0,14	0,99	0,99	0,97
R.R.	2,37	1,74	3,67	1,60
H.R.	1,10	1,40	3,42	2,55
M.H.	0,20	1,66	1,50	2,61
M.U.	2,02	2,83	2,70	2,04
R.R.	0,60	2,10	3,59	2,23
RTA- Patienten				
L.H.	0,32	0,65	1,69	0,71
R.K.	0,83	1,04	1,15	0,91
C.N.	1,23	1,91	2,43	3,33
K.H.	0,67	--	1,14	0,55
M.F.	1,11	2,37	2,43	2,62
R.N.	0,42	0,30	0,50	0,31

Tabelle Nr. 7 b :

Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) der NH_4 -Ausscheidung bei Patienten mit Urolithiasis und alkal. Harninfekt sowie bei Kontrollpersonen.
(Alle Angaben in mval/h)

		S t u n d e n			
		1	2	3	4
Kontroll- Personen (n = 5)	$\bar{x}$	1,70	5,04	3,50	3,94
	s	$\pm 0,86$	$\pm 2,02$	$\pm 1,31$	$\pm 1,03$
Stein- Patienten (n = 8)	$\bar{x}$	1,05	2,03	2,50	1,98
	s	$\pm 0,80$	$\pm 0,70$	$\pm 1,05$	$\pm 0,57$
RTA- Patienten (n = 6)	$\bar{x}$	0,76	1,25	1,55	1,40
	s	$\pm 0,37$	$\pm 0,87$	$\pm 0,78$	$\pm 1,25$

Tabelle Nr. 8 a :

Base excess und Standard-Bikarbonat unmittelbar vor und 2 bis 4 Stunden nach der Ammoniumchloridbelastung bei Patienten mit Urolithiasis und alkal. Harninfekt sowie bei Kontrollpersonen.

(Alle Angaben in mval pro Liter)

Name	Nüchternwerte		2 - 4 Stunden	
	BE	Stb.	BE	Stb.
Kontroll-Personen				
L.F.	- 1,8	22,9	- 4,0	21,2
A.K.	+ 2,1	26,1	- 1,3	23,2
J.H.	+10,1	32,7	+ 2,4	25,9
D.S.	- 1,5	25,2	- 2,9	21,6
C.W.	+ 0,9	24,6	- 0,8	23,3
Stein-Patienten				
F.K.	+ 3,5	27,5	- 4,2	20,7
E.K.	- 2,9	21,9	- 9,6	17,0
H.L.	+ 1,8	25,9	- 2,8	22,0
R.R.	+ 1,5	25,7	+ 0,5	24,9
H.R.	- 2,5	22,3	- 9,6	17,2
G.S.	- 0,2	24,2	- 5,1	20,1
M.H.	+ 1,5	25,7	- 2,4	22,4
M.U.	+ 3,8	27,4	± 0	24,4
R.R.	+ 1,5	25,5	- 4,5	20,9
RTA-Patienten				
L.H.	+ 2,1	26,1	- 7,8	18,4
R.K.	-11,9	14,0	-14,0	12,3
C.N.	- 1,1	23,4	- 3,6	21,4
K.H.	+ 3,9	27,7	- 3,2	21,6
M.F.	+ 0,8	25,0	- 2,2	22,3
R.N.	+ 3,8	27,5	- 1,3	23,2

Tabelle Nr. 8 b :

Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s) von BE und Stb. vor und 2 bis 4 Stunden nach der NH_4Cl -Belastung bei Patienten mit Urolithiasis und alkal.⁴ Harninfekt sowie bei Kontrollpersonen.
(Alle Angaben in mval pro Liter)

		Nüchternwerte		2 - 4 Stunden	
		BE	Stb.	BE	Stb.
Kontroll- Personen (n = 5)	$\bar{x}$	+ 1,96	26,36	- 1,32	23,04
	s	$\pm$ 4,83	$\pm$ 3,76	$\pm$ 2,43	$\pm$ 1,85
Stein- Patienten (n = 9)	$\bar{x}$	+ 0,88	25,12	- 4,18	21,06
	s	$\pm$ 2,35	$\pm$ 2,01	$\pm$ 3,61	$\pm$ 2,81
RTA- Patienten (n = 6)	$\bar{x}$	- 0,40	23,95	- 5,35	19,86
	s	$\pm$ 5,94	$\pm$ 5,13	$\pm$ 4,79	$\pm$ 4,08

3.2.3 Ergebnisse der oralen Bikarbonat-Belastung

Sie sind in den Tabellen 9, 10 und 11 zusammengefaßt. Die glomeruläre Filtrationsrate der Patienten wurde während der ersten dreistündigen Sammelurinperiode nach oraler NaHCO_3 -Belastung anhand der endogenen Kreatinin-Clearance in der oben angegebenen Weise bestimmt. Sie war bei den RTA-Patienten mit 65.16 ± 20.28 ml/min gegenüber der mittleren GFR der Kontrollpersonen von 122.7 ± 24.3 ml/min signifikant erniedrigt ($p < 0.01$).

Der Säure/Basen-Status aller Personen konnte um 8 Uhr, unmittelbar vor Einnahme des Natriumbikarbonats, durch Messung der Blutgase im arterialisierten Kapillarblut bestimmt werden.

Die mittlere Standard-Bikarbonat-Konzentration der RTA-Patienten betrug zu jenem Zeitpunkt 27.80 ± 4.15 mval/l und zeigte keinen signifikanten Unterschied zum Plasmabikarbonatgehalt der Kontroll-Personen mit 24.74 ± 2.29 mval/l ($0.20 > p > 0.10$).

3 Stunden nach oraler NaHCO_3 -Verabreichung war es bei allen Personen zu deutlicher Plasmaalkalose mit erhöhtem Basenüberschuß und Stb. gekommen. Die mittleren Plasma-Bikarbonatwerte der RTA-Patienten stiegen deutlich auf 36.36 ± 5.13 mval/l um 11 Uhr und fielen eine Stunde später auf 29.23 ± 2.75 mval/l. Bei den Kontrollpersonen kam es gegenüber den Nüchternwerten ebenfalls zu einem signifikanten Anstieg auf 28.75 ± 1.53 mval/l ($p < 0.005$) bzw. 27.27 ± 1.04 mval/l vier Stunden nach Versuchsbeginn. Während ein Vergleich der Bikarbonat-Nüchternwerte beider Kollektive keinen signifikanten Unterschied aufwies ($0.20 > p > 0.10$), so waren die Plasmakonzentrationen der RTA-Patienten um 11 Uhr mit $p < 0.005$ und um 12 Uhr mit

$p < 0.05$ signifikant gegenüber den Kontrollpersonen erhöht.

Durch die orale Verabreichung des Natriumbikarbonats kommt es somit zu einer exogenen metabolischen Alkalose des extrazellulären Flüssigkeitsraumes, die als physiologische Sofortmaßnahme bei intakter Atemfunktion respiratorisch kompensiert werden muß. Dies geschieht reflektorisch über verminderte Atemleistung (Hypoventilation) und führt zum Anstieg des Kohlendioxidpartialdruckes im Blut, wodurch eine pH-Normalisierung erreicht wird.

Außer bei den Patienten M.F. mit unverändertem pCO_2 zeigten alle Personen den erwarteten Anstieg des Kohlendioxidpartialdruckes im Blut, der im Mittel 4 Stunden nach Versuchsbeginn sogar noch erhöht war (Tabelle Nr. 9).

Die Ergebnisse der Urinanalysen während der $NaHCO_3$ -Belastung sind ebenfalls aus der Tabelle Nr. 10 sowie aus den Abbildungen 7 und 8 zu ersehen.

Insgesamt war die mittlere Bikarbonat-Ausscheidung während der Sammelurinperioden bei den RTA-Patienten gegenüber den Kontrollpersonen erniedrigt. Sie konnte jedoch statistisch nicht abgegrenzt werden.

Ein sehr interessantes Ergebnis wurde bei der Analyse der (auf 100 ml Glomerulumfiltrat (GF) bezogenen) filtrierten bzw. reabsorbierten Bikarbonatfraktionen zwischen 11 und 12 Uhr gefunden.

Die während dieser Zeit filtrierte mittlere Bikarbonatmenge betrug 3.53 ± 0.61 meq/100 ml GF bei den RTA-Patienten und war damit signifikant erhöht gegenüber der mittleren Bikarbonatkonzentration der Kontrollen mit 2.82 ± 0.12 meq/100 ml GF ($p < 0.02$).

Dies wird verständlich, wenn man sich die ebenfalls signifikant unterschiedlichen Standard-Bikarbonatmengen im Plasma um 11 bzw. 12 Uhr in Erinnerung ruft. Auffällig ist jedoch, daß trotzdem die mittlere Bikarbonatausscheidung der RTA-Patienten auch zu diesem Zeitpunkt unter der der Kontrollpersonen liegt.

Die reabsorbierte Bikarbonatmenge belief sich bei den Patienten auf 3.45 ± 0.54 meq/100 ml GF und bei dem Kontrollkollektiv auf 2.74 ± 0.13 meq/100 ml GF. Auch dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0.01$).

Ein Vergleich dieser Ergebnisse zeigt, daß bei den RTA-Patienten im Mittel 97.8 % und bei den Kontrollpersonen 97.3 % des filtrierte Bikarbonats rückresorbiert wurde. Hierbei ist bemerkenswert, daß die reabsorbierte Bikarbonatmenge bei allen RTA-Patienten deutlich über dem von PITTS u. Mitarb. (1949) gefundenen tubulären Transportmaximum (T_m) für Bikarbonat von 2.6 bis 2.9 meq/100 ml GF lagen. Die rückresorbierte Bikarbonatmenge der Kontrollpersonen hingegen lag innerhalb dieser Grenzen (2.74 ± 0.13 meq/100 ml GF). Der RTA-Patient K.H. zeigte hierbei mit 4.08 meq/100 ml GF (= 96.6 %) die höchste rückresorbierte Bikarbonatmenge. Diese interessanten Befunde werden weiter unten noch diskutiert werden.

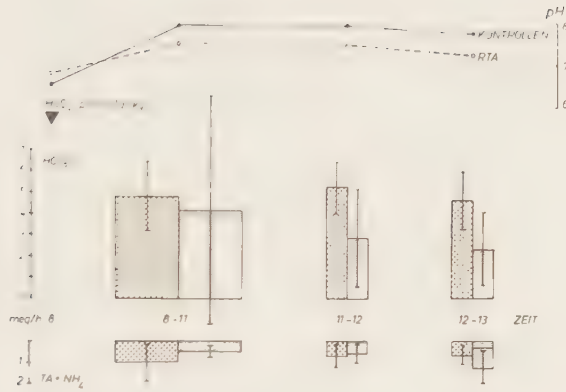


Abb. 7: Bikarbonat-Ausscheidung und TA + NH₄ sowie Harn pH-Mittelwerte unter oraler Bikarbonatbelastung bei RTA-Patienten mit Urolithiasis (n = 3) und Kontrollpersonen (n = 7).

RTA-Patienten  ; Kontroll-Patienten 

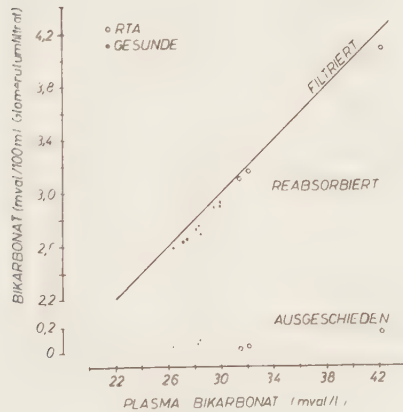


Abb. 8: Bikarbonat-Ausscheidung und -Reabsorption in Abhängigkeit der Plasmakonzentration bei RTA-Patienten und Kontrollpersonen unter oraler Bikarbonatbelastung.

Name Nr.	8				11				12						
	pH	BE	Stb	Akt.Bi. pCO ₂	pH	BE	Stb.	Akt.Bi. pCO ₂	pH	BE	Stb.	Akt.Bi. pCO ₂			
RTA-Patienten															
M.F. 1	7.489	+ 6.5	30.1	30.7	41	7.511	+ 8.9	32.2	32.5	41	7.518	+ 8.5	32.0	31.7	39.5
K.H. 2	7.455	+ 5.8	30.3	30.3	44	7.539	+18.5	42.0	43.5	52	7.549	+15.0	39.2	41.0	47
C.N. 3	7.382	- 1.6	23.0	22.3	39	7.417	+11.0	34.9	36.0	57.5	7.405	+ 2.5	26.5	26.8	44
Kontroll-Personen															
J.F. 4	7.411	- 0.3	24.0	23.2	37.5	7.451	+ 5.9	29.5	29.5	43	7.481	+ 2.5	26.5	25.0	34
R.R. 5	7.370	- 1.4	23.3	23.5	42	7.400	+ 2.2	26.2	27.2	45	7.390	+ 2.2	26.2	27.6	47
H.S. 6	7.451	+ 1.6	25.7	24.5	36	7.444	+ 6.2	30.0	30.5	46	7.480	+ 3.0	27.0	26.0	35.5
P.P. 7	7.405	- 1.5	23.0	22.3	36.5	7.470	+ 3.8	27.8	27.2	38	7.470	+ 2.6	26.5	25.6	36
G.S. 8	7.440	+ 2.5	26.3	25.9	39	7.445	+ 5.0	28.7	29.3	43.5	7.400	+ 4.1	27.9	29.6	49
H.G. 9	7.475	+ 5.0	28.7	28.2	39	7.455	+ 6.2	30.0	31.0	45	7.450	+ 5.2	29.0	29.1	43
A.Z. 10	7.390	- 2.5	22.2	21.7	37	7.470	+ 5.3	29.1	28.9	40.5	7.440	+ 4.0	27.8	27.7	42

Tabelle Nr. 9 : Blutgasbestimmungen vor (8 Uhr) und nach (11 und 12 Uhr) oraler Bikarbonatbelastung bei RTA-Patienten mit Urolithiasis und bei Kontrollpersonen.
BE, Stb. und Akt.Bi. in mval pro Liter.
pCO₂ in Torr.

Tabelle Nr. 11

Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s) einiger Untersuchungen unter oraler Bikarbonat-Belastung bei RTA-Patienten mit Urolithiasis und bei Kontrollpersonen (s.a. Tabelle Nr. 9 und 10).

	Kontrollpersonen		RTA	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
GFR (ml/min)	122.70	$\pm$ 24.30	65.16	$\pm$ 20.28
Stb. (mval/l): 8	24.74	$\pm$ 2.29	27.80	$\pm$ 4.15
11	28.75	$\pm$ 1.53	36.36	$\pm$ 5.13
12	27.27	$\pm$ 1.04	29.23	$\pm$ 2.75
pCO ₂ (Torr): 8	38.14	$\pm$ 2.06	41.33	$\pm$ 2.63
11	43.00	$\pm$ 2.84	50.16	$\pm$ 8.46
12	40.92	$\pm$ 5.97	43.50	$\pm$ 3.77
HCO ₃ -Ausscheidung (meq/h):				
(8-11)	4.79	$\pm$ 1.62	4.14	$\pm$ 5.49
(11-12)	5.25	$\pm$ 1.20	2.87	$\pm$ 2.29
(12-13)	4.62	$\pm$ 1.38	2.32	$\pm$ 1.77
HCO ₃ von 11 bis 12 (meq/100 ml GF):				
Filtriert	2.82	$\pm$ 0.12	3.53	$\pm$ 0.61
Reabsorbiert	2.74	$\pm$ 0.13	3.45	$\pm$ 0.54
Harn-pH : 8	6.53	$\pm$ 0.96	6.77	$\pm$ 0.62
(8-11)	7.92	$\pm$ 0.19	7.50	$\pm$ 0.21
(11-12)	7.93	$\pm$ 0.31	7.47	$\pm$ 0.36
(12-13)	7.71	$\pm$ 0.35	7.25	$\pm$ 0.25

5.2.2. Bakteriengrowth bei Harn-pH-Messung unter exogener Säurebelastung. (In-vitro Versuchsergebnisse).

Ein mit harnstoffspaltenden Keimen infizierter Urin weist bei ausreichend massiver Bakterienflora schon nach einstündiger Inkubation erhöhte pH-Werte auf. Diese Harn-pH Verschiebung wird vorwiegend durch das bei der hydrolytischen Harnstoffspaltung neben Bikonat gebildete stark basische Ammoniak bewirkt.

Das einigen Bakteriengattungen eigene Ferment Urease katalysiert diese Reaktion nach folgendem stark vereinfachten Ablauf:



Die Ergebnisse der in-vitro Versuche sind in den Tabellen Nr. 12 a und b zusammengefaßt.

3 Stunden nach Versuchsbeginn lagen die mittleren pH-Werte der infizierten Ansätze (B) mit 5.27 ± 0.43 noch um 0.11 pH-Einheiten über dem Mittelwert ihrer parallel laufenden sterilen Ansätze (A) mit $\text{pH } 5.16 \pm 0.46$. Dieser Unterschied erwies sich als statistisch hochsignifikant ($p < 0.001$). Der mittlere pH-Wert der massiv infizierten Ansätze (C) war naturgemäß ebenfalls signifikant gegenüber den (A)-Werten erhöht ($p < 0.001$). Lediglich bei der Versuchsserie I wurden für die Ansätze (A) und (B) nach 4-stündiger Versuchsdauer identische pH-Werte gefunden. Bei der Serie V hingegen ergab sich im Kontrast dazu ein pH-Unterschied von 0.4 Einheiten zum selben Zeitpunkt. Die Differenz der pH-Mittelwerte der Ansätze (A) und (B) war 4 Stunden nach Versuchsbeginn ebenfalls noch signifikant ($p < 0.05$). Auch die (C)-Ansätze

zeigten zum Versuchsende gegenüber den (A)-Ansätzen eine hochsignifikante pH-Anhebung mit im Mittel $\text{pH } 6.07 \pm 0.42$ ($p < 0.001$).

Die Ergebnisse der (C)-Versuchsreihen können jedoch nicht kritiklos auf die in-vivo Säurebelastung übertragen werden. Bei diesen Serien wurden die einzelnen Ansätze stets erneut mit infiziertem Morgenurin beimpft (siehe Schema), so daß es zu einer - in vivo kaum möglichen - stündlich wiederkehrenden massierten Bakterienverseuchung kam. Hiermit sollte eine, wenngleich unwahrscheinliche, ungünstige Extremsituation dargestellt werden.

Die (B)-Versuchsreihen hingegen lassen sich recht gut mit der exogenen in-vivo Säurebelastung bei infiziertem Urin vergleichen. Kommen außer der Harnwegsinfektion jedoch weitere ungünstige Faktoren hinzu (z.B. Harnstauung oder geringe stündl. Urinausscheidung), so kann der Bakterieneinfluß in-vivo noch größer sein. Im ungünstigen Fall wäre eine Fehlinterpretation des NH_4Cl -Belastungstests mit vorgetäushtem distal tubulären Azidifikationsdefekt denkbar. Dies wird weiter unten noch Gegenstand der Diskussion sein.

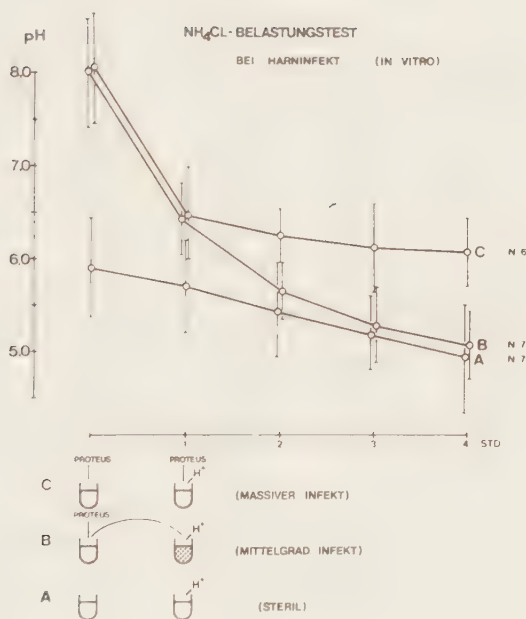


Abb. 9 : Bakterieneinfluß bei Harnsäuerung
(in vitro Versuche mit sterilem (A),
mittelgradig infiziertem (B) und
massiv infiziertem (C) Urin).

Tabelle Nr. 12 a

pH-Werte von stündlich bei 37°C inkubierten Harnproben während der in-vitro Azidifizierung von sterilem (A), mittelgradig infiziertem (B) und massiv infiziertem (C) Urin. Die Versuche VI und VII liefen parallel der endogenen Harnsäuerung bei 2 Patienten unter oraler Ammoniumchlorid-Belastung (Erklärung siehe Text).

Nr.	Ansatz	S t u n d e n				
		0	1	2	3	4
I	A	5,35	5,20	4,95	4,75	4,60
	B	7,58	5,92	5,20	4,80	4,60
	C	7,58	5,92	5,75	5,58	5,48
II	A	5,85	5,55	5,20	5,00	4,65
	B	8,12	6,42	5,50	5,10	4,72
	C	8,12	6,42	6,15	6,00	5,85
III	A	6,15	5,92	5,68	5,30	5,00
	B	8,52	6,62	5,85	5,40	5,10
	C	8,52	6,62	6,40	6,30	6,18
IV	A	6,60	6,42	6,08	5,82	5,50
	B	8,75	7,10	6,20	5,98	5,58
	C	8,75	7,10	6,80	6,68	6,50
V	A	5,60	5,40	5,12	4,80	4,15
	B	8,40	6,42	5,40	4,90	4,55
VI	A	5,35	5,40	5,30	5,20	5,20
	B	7,70	6,10	5,50	5,28	5,30
	C	7,70	6,10	6,08	6,20	6,25
VII	A	6,30	6,00	5,60	5,30	5,40
	B	7,30	6,45	5,90	5,45	5,50
	C	7,30	6,45	6,32	5,95	6,18

Tabelle Nr. 12 b

Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) der pH-Werte von stündlich bei 37°C inkubierten Harnproben während der in-vitro Azidifizierung von sterilem (A), mittelgradig infiziertem (B) und massiv infiziertem (C) Urin.

		S t u n d e n				
		0	1	2	3	4
A (steril)						
(n = 7)	$\bar{x}$	5,88	5,69	5,41	5,16	4,92
	s	$\pm$ 0,55	$\pm$ 0,54	$\pm$ 0,50	$\pm$ 0,46	$\pm$ 0,58
B (infiziert)						
(n = 7)	$\bar{x}$	8,05	6,43	5,60	5,27	5,05
	s	$\pm$ 0,58	$\pm$ 0,42	$\pm$ 0,34	$\pm$ 0,43	$\pm$ 0,42
C (inf.)						
(n = 6)	$\bar{x}$	7,99	6,43	6,25	6,11	6,07
	s	$\pm$ 0,64	$\pm$ 0,50	$\pm$ 0,34	$\pm$ 0,50	$\pm$ 0,42

4. DISKUSSION

Wie schon zu Beginn erwähnt, ist es nur in einem relativ kleinen Prozentsatz der Patienten mit Urolithiasis möglich, die Kausalpathogenese der Krankheit aufzudecken und sie einer Erfolg versprechenden Kausaltherapie zuzuführen.

Der primäre Hyperparathyreoidismus dagegen ist eine der wenigen Krankheiten, bei der die Nephrolithiasis mit kalziumhaltigen Konkrementen oft das erste und einzige Symptom ist und die einer überzeugenden Kausaltherapie zugänglich ist.

Krankheitsbilder wie die paraneoplastische Hyperkalzämie, Morbus Boeck, Vitamin D Intoxikation und das Milch-Alkali-Syndrom, bei denen ebenfalls kalziumhaltige Harnkonkremente beobachtet werden, zeigen zumeist eine gegenüber dem primären HPT deutlich unterschiedliche Symptomatologie und können im allgemeinen leicht klinisch - oft schon anamnestisch - abgegrenzt werden. Die Bedeutung der primären Nebenschilddrüsenüberfunktion mögen folgende Zahlen verdeutlichen.

Bei etwa 5 bis 8 % aller Steinkranken wird als Ursache ein primärer HPT gefunden. Nimmt man ausschließlich Fälle der rez. Urolithiasis mit Ca-haltigen Konkrementen, so muß mit erheblich höherem HPT-Prozentsatz gerechnet werden. Umgekehrt findet man bei ca. 80 % der Kranken mit primärem HPT die renale Manifestationsform mit Urolithiasis und/oder Nephrokalzinose (RODECK u. van LESSEN 1965, HORN H.D. 1965).

Pathophysiologisch stellt der primäre Hyperparathyreoidismus eine autonome Überfunktion der Epithelkörperchen dar (Adenom, Hyperplasie) mit einer abnorm

gesteigerten Parathormonproduktion, die den normalen Regelungsmechanismen (Rückkoppelungsmechanismus) offenbar entzogen ist. Unter anderem bewirkt das PTH unter Vitamin D Anwesenheit eine gesteigerte Kalziumphosphat-Mobilisation aus dem knöchernen Skelett, vermehrt enterale Ca-Aufnahme und tubuläre Ca-Rückresorption sowie eine Herabsetzung der tubulären Phosphatschwelle der Niere.

Aus diesem stark vereinfachten pathophysiologischen Schema erklären sich zum Teil die 4 biochemischen Kardinalsymptome des primären HPT: Hyperkalzämie, Hypophosphatämie, Hyperkalziurie und Hyperphosphaturie. Diese vier Kriterien - zusammen genommen nicht obligat beim prim. HPT - bestimmen zunächst den labordiagnostischen Untersuchungsgang bei rezidivierenden Urolithiasis mit Ca-haltigen Konkrementen (s. Abb. 13).

Der Sulkovitch-Test stellt dabei die einfachste Untersuchung ohne größeren Laboraufwand dar, wobei sich der Untersucher jedoch der eingeschränkten Aussagekraft dieser semiquantitativen Harnkalziumbestimmung bewußt sein muß.

Bei unseren Untersuchungen wurde die Sulkovitch-Probe auf ihre Brauchbarkeit als Suchtest auf hyperkalzämische Steinträger geprüft (s.a. SOMMERKAMP 1970).

Über die Hälfte der 100 Stein-Patienten wurde der 2- bis 3-fach positiven Sulkovitch-Klassifikation zugeordnet. Bei 7 dieser Kranken konnte nach weitergehender Diagnostik ein prim. HPT festgestellt werden; die Mehrzahl der Untersuchten zeigte jedoch keine Hyperkalzämie bzw. Kalkstoffwechselstörung. Bei fast der Hälfte der Patienten war der S-Test negativ bzw. nur schwach positiv (+) und nur 4 von ihnen zeigten

leicht erhöhte Serumkalziumwerte, die sich jedoch bei Kontrolluntersuchungen nicht reproduzieren ließen. Bei negativem Ausfall der S-Probe lagen die Serumkalzium-Konzentrationen somit sämtlich im Normbereich. Ein positiver Ausfall dagegen darf nicht als Beweis für das Vorliegen einer Hyperkalzämie gelten.

RITTER u.a. (1960) untersuchten 500 24-Std.-Urinproben mit dem Sulkovitchreagenz. Sie ordneten die verschiedenen Trübungsgrade in Gruppen und bestimmten zusätzlich mittels quantitativer laborchemischer Methoden die Kalziumkonzentrationen der Urinportionen. Ebenso wie später auch MARTIN (1966) fanden sie eine gewisse Korrelation zwischen der Sulkovitch-Klassifikation (nach Trübungsgraden) und der tatsächlichen (quantitativ bestimmten) Harnkalziumkonzentration. Da jedoch bei der S-Klassifikation eine sehr beträchtliche Streuung innerhalb der Gruppen, sowie zu große Überschneidungen der Gruppen untereinander beobachtet wurden, halten sie eine klinische Interpretation des Tests im Einzelfall für wenig nützlich. Bemerkenswert ist jedoch, daß RITTER mit dem S-Test hinsichtlich einer Hyperkalziurie ebenfalls keine falsch negativen Befunde erhielt.

Für die Diagnose sowohl einer Hyperkalziurie als auch einer Hyperkalzämie erweist sich der Sulkovitch-Test somit als "Ausschlußuntersuchung" durchaus als brauchbar, da er zwar häufig falsch positive, jedoch keine falsch negativen Ergebnisse liefert. Vor allem als rasche orientierende Untersuchung in der Praxis erscheint diese Probe geeignet.

Da die Harn-Ca-Ausscheidung auch durch große Veränderungen des Kalziumgehaltes der Nahrung durchschnittlich nur

gering beeinflusst wird (EPSTEIN 1968), jedoch bei auffallend konstantem Plasmakalziumspiegel tageszeitliche Schwankungen aufweist (CARRUTHERS u.a. 1964), sollte die Untersuchung am 24-Std.-Urin ausgeführt werden, wobei die Verordnung einer kalziumarmen Diät vor dem Test keine ausschlaggebende Bedeutung hat.

Für eine sorgfältige Klinikdiagnostik kann der Sulkovitch-Test allerdings keine befriedigenden Ergebnisse liefern. Hier müssen quantitative, hinreichend empfindliche Elektrolytbestimmungen herangezogen werden, wobei ein entsprechend ausgerüstetes Labor Voraussetzung ist.

Aus den geschilderten Ergebnissen der Kalzium- und Phosphorbestimmungen in Serum und 24-Std.-Urin ist zu ersehen, daß der primäre HPT bei einer Gegenüberstellung zu Patienten mit Urolithiasis unbekannter Pathogenese sich bei allen Untersuchungen deutlich unterscheidet. Hervorzuheben ist insbesondere die signifikant erhöhte Serum-Kalzium-Konzentration der HPT-Patienten von im Mittel 6.11 mval/l gegenüber 4.98 mval/l bei den Patienten mit Nephrolithiasis unbekannter Genese. Demzufolge war auch die mittlere Kalziumausscheidung im 24-Std.-Urin der HPT-Patienten deutlich pathologisch, während die der Steinkranken im Normbereich lagen.

Die Analyse des Phosphorstoffwechsels ergab für die HPT-Patienten bei kollektiver Gegenüberstellung zu den Steinpatienten eine erhöhte renale Phosphatausscheidung, sowie als Folge davon eine deutlich verminderte Serumkonzentration des anorganischen Phosphors. Wie aus Abb. 3 und 4 ersichtlich, überschneiden sich die Kollektive bei diesen Phosphorbestimmungen im Vergleich zu den Kalziumbestimmungen jedoch erheblich.

Die insgesamt eindeutige biochemische Symptomatologie darf also nicht darüber hinwegtäuschen, daß es im Einzelfall sehr schwierig sein kann, die richtige Diagnose und damit die Entscheidung zur operativen Korrektur der Stoffwechselstörung zu treffen. Vor allen bei diskreten Formen eines primären HPT sind keineswegs regelmäßig die 4 biochemischen Kardinalsymptome gleichzeitig vorhanden.

Der Feststellung einer Erhöhung des Serumkalziums kommt in der Diagnostik somit die zentrale Bedeutung zu, worauf bei zahlreichen Untersuchungen immer wieder hingewiesen wurde (DENT 1962, HODGKINSON u. EDWARDS 1963, HORN 1964, RODECK u. van LESSEN 1965, HAAS 1966). Dies erklärt sich aus den äußerst geringen physiologischen Schwankungen des Kalziumspiegels der extrazellulären Flüssigkeit, der normalerweise eine biologische Konstante darstellt (HAAS 1964).

CARRUTHERS (1964) untersuchte die Tagesschwankungen der Kalzium- und Phosphorausscheidung, sowie ihre Beziehung zum jeweiligen Blutspiegel. Hierbei zeigt das Serumphosphat deutlich tageszeitabhängige Werte mit niedrigen morgendlichen Konzentrationen gefolgt von einem Anstieg bis in die Abendstunden (parallel dazu stieg bzw. fiel die Phosphatausscheidung im Urin). Auch die Harnkalziumausscheidung stieg tagsüber und fiel in der Nacht. Im Kontrast dazu wurde ein bemerkenswert konstanter Serum-Ca-Spiegel beobachtet.

Da jedoch auch beim primären HPT Serumkalzium und Urinkalzium nicht immer konstant erhöht sein müssen (HORN 1965 u. 1966), können in Grenzfällen nur wiederholte sorgfältige Kontrollen des Kalzium/Phosphat-Stoffwechsels eine ausreichend sichere Diagnose

gewährleisten. Selbstverständlich müssen differentialdiagnostisch stets alle anderen Ursachen für eine Hyperkalzämie bzw. Hyperkalziurie bedacht werden.

Um jedoch gerade bei Grenzfällen den diagnostischen Wert der Blutkalziumbestimmungen zu erhöhen, sei auf die Wichtigkeit einer sorgfältigen Blutabnahme mittels Venenpunktion hingewiesen. RADCLIFF u.a. (1962) wiesen nach, daß schon bei 2-minütigem venösen Stau und gleichzeitiger Muskelarbeit (Faust öffnen und schließen) ein statistisch hochsignifikanter Anstieg des Serumkalziums zu verzeichnen war. Dieser Anstieg resultiert aus der vorübergehenden Erhöhung des Plasma-Gesamteiweißes, welche der verstärkten Ultrafiltration bei steigendem Venendruck zugeschrieben wird. DENT (1962) schlägt daher vor, grundsätzlich das spezifische Gewicht des Serums zu bestimmen, um den Einfluß abnormer Proteinwerte ausschalten zu können. Als Faustregel gibt er an, für jede Erhöhung um eine Einheit in der dritten Dezimalstelle des spez. Gewichtes des Plasmas über 1.027 0.25 mg Kalzium pro 100 ml vom Gesamtkalzium abzuziehen bzw. umgekehrt.

Die Analyse der renalen Phosphatexkretion unter Clearancebedingungen kann die Diagnostik stützen, darf jedoch nie allein maßgeblich für die Indikation zur Exploration der Nebenschilddrüsen sein, da selbst beim stoffwechselaktiven HPT eine Überschneidung mit der Norm beobachtet wird.

Die prozentuale tubuläre Phosphatrückresorption unserer aufgeführten HPT-Patienten ist im Mittel deutlich pathologisch vermindert und unterscheidet sich signifikant von der im Bereich der Norm liegenden TRP% der Steinpatienten. Einschränkend muß jedoch

festgestellt werden, daß eine strenge direkte Beziehung der TRP zur Größe des filtrierte Phosphats festgestellt wurde (HORN u.a. 1964), so daß wegen der gegenüber der glomerulären Filtrationsleistung der Steinkranken ebenfalls signifikant erniedrigten GFR der HPT-Kranken der obige Befund für die HPT-Diagnostik nicht als unbedingt spezifisch anzusehen ist.

Auch die Phosphatclearance und der PEI zeigen bei dem HPT-Kollektiv im Mittel pathologische Erhöhungen, die sich von den im Normbereich liegenden Mittelwerten der Steinkranken jeweils signifikant abgrenzen lassen. Jedoch auch der pathologische Ausfall dieser Untersuchungen ist nicht spezifisch für den primären HPT, da es insbesondere bei Kranken mit Pyelonephritis zur Überschneidung der Symptomatologie kommt (HORN u.a. 1964).

Insgesamt wird es jedoch unter Heranziehung der Kalzium/Phosphat-Bestimmungen in Serum und 24-Std.-Urin, sowie der Clearance Untersuchungen in den allermeisten Fällen möglich sein, zu einer sicheren Diagnose zu kommen.

Kalziumhaltige Harnkonkremente werden jedoch nicht nur bei den verschiedenen Störungen des Ca/P-Stoffwechsels beobachtet.

Da das Löslichkeitsverhältnis der verschiedenen Salze im hohen Maße von der Harnreaktion abhängt, können auch Tubulopathien, die mit einer herabgesetzten Fähigkeit zur Harnazidifikation einhergehen, oder andere pathologische Zustände mit alkalischem Harn ursächlich an der Steinpathogenese beteiligt sein.

Nach BOSHAMMER (1961) kristallisiert Kalziumoxalat ab Urin-pH 6.0, Kalziumphosphat (Apatit) ab pH 6.5

und Struvit erst bei pH über 7.1. Da im Stoffwechsel bilanzmäßig mehr saure als alkalische ausscheidungs-pflichtige Valenzen anfallen und zur Erhaltung der physiologischen pH-Homöostase der Körperflüssigkeiten größtenteils über die Niere ausgeschieden werden müssen, bewegt sich das Urin-pH normalerweise im schwach sauren Bereich. Liegt kein Harninfekt mit urease-positiven Keimen vor und kann eine metabolische Alkalose infolge chronischer Zufuhr von leicht resorbierbaren Alkalien (Burnett-Syndrom) ausgeschlossen werden, so sind die normalen Harnreaktionen also nicht geeignet, die Kristallisation von Kalziumsalzen maßgeblich zu fördern.

Die H^+ -Ionenelimination über die Nierentubuli läuft nach PITTS (1963) hauptsächlich über 3 Mechanismen:

- 1.) Bikarbonatrückresorption aus dem Filtrat
- 2.) H^+ -Ionenbindung an Harnpuffer (Phosphate, Sulfate)
- 3.) Ammoniaksekretion

Dabei spielt der aktive Austausch von H^+ -Ionen gegen Na^+ und K^+ -Ionen eine große Rolle. Bei der Bikarbonatresorption wird in den Tubuluszellen unter Carboanhydrasewirkung für jedes ausgeschiedene Proton ein $NaHCO_3$ -Ion rückresorbiert. Zweitens wird durch H^+ -Ionenbindung an Phosphatpuffer das Neutralsalz unter Natriumeinsparung als saures sekundäres Salz ausgeschieden. Hierbei wird also zumindest die Hälfte des Bikarbonats, welches zur Pufferung der beim Proteinstoffwechsel entstandenen Phosphorsäure verbraucht wurde, zurückgewonnen.

Ammoniak schließlich wird in den Tubuluszellen unter Glutaminasewirkung aus Aminosäuren - vornehmlich Glutamin - gebildet. Die freie Base NH_3 ist gut lipoidlöslich und diffundiert größtenteils

wohl passiv durch die Zellmembran in die Tubulusflüssigkeit (PITTS 1964).

Dort wird die Gleichgewichtsreaktion

$\text{NH}_3 + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{NH}_4^+$ um so stärker nach rechts verschoben, je niedriger der pH-Wert liegt. Nach dem Prinzip der "non ionic diffusion" (MILNE u.a. 1958) hat das Ammoniumion ein schlechteres Penetrationsvermögen für biologische Membranen und wird unter Einsparung von NaHCO_3 als Ammoniumsalz ausgeschieden.

Die tubuläre Lokalisation dieser H^+ -Ionensekretionsmechanismen zeigt nun einige wichtige Unterschiede. Während Bikarbonat vorwiegend (zumeist sogar quantitativ) im proximalen Tubulus rückresorbiert wird (RECTOR u.a. 1965, GEROK 1969), ist die Azidifikation der Harnpuffer vornehmlich Aufgabe der distalen Tubulusabschnitte (PITTS 1963, RELMAN 1964). Die Ammoniaksekretion findet entlang des gesamten Nephron statt und kann bis über 50 % vom proximalen Segment übernommen werden (PITTS 1964).

Spezifische Störungen dieser renalen Säureausscheidungsmechanismen können unter dem klinischen Bild einer renal-tubulären Azidose (RTA) als Defekt der distalen Protonensekretion oder der proximalen Bikarbonatreabsorption somit ebenfalls für alkalische Harnreaktionen verantwortlich sein. Harn-pH-Werte über 6.0 aber stellen eine wichtige Voraussetzung für die Kristallisation von Kalziumsalzen dar, unabhängig, ob sie Folge metabolisch aktiver urease-pos. Harnkeime, chronischer Alkalienzufuhr oder defekter renaler Säureausscheidung sind (s. Abb. 10).

DIFFERENTIALDIAGNOSE BEI

NEPHROLITHIASIS + ALKAL URIN

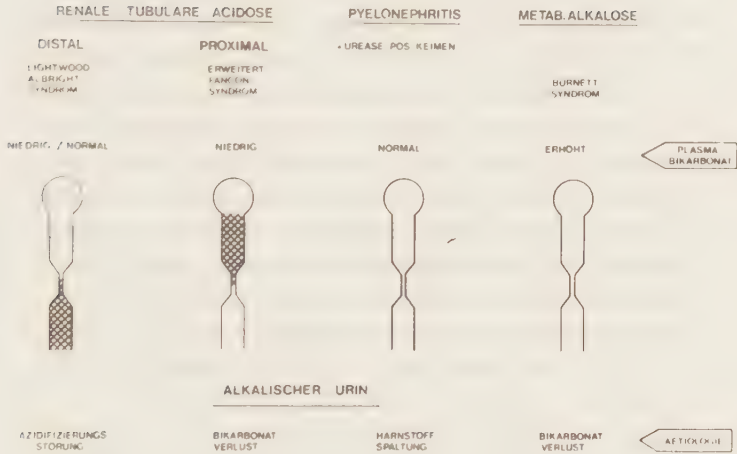


Abb. 10 : Differentialdiagnose bei Nephrolithiasis und alkalischem Urin.

Aus diesen Gründen sollte bei Patienten mit rezidivierender Urolithiasis und Ca-haltigen Konkrementen bei alkalischem Urin neben der gezielten Anamnese, der Analyse des Ca/P-Stoffwechsels und der Pyelonephritis-Diagnostik eine Analyse der renalen Säureausscheidung nicht fehlen.

Zur raschen Orientierung können bereits über den Tag verteilt pH-Messungen bei Einzelharnproben oder im 24-Std.-Urin dienen. Liegen die Harn-pH-Werte dabei deutlich unter 6,0, so kann eine Normazidogenese unterstellt werden und die genaue Analyse der renalen

Säuresekretion unter Standardbedingungen erübrigt sich.

Die in der Tabelle 1 aufgeführten Patienten nun wurden aus einem größeren Krankengut von Kalziumsteinträgern ausgesucht, da ihre Harn-pH-Werte praeoperativ stets deutlich über 6 lagen.

Nach sorgfältiger, teils wiederholter Analyse ihres Ca/P-Stoffwechsels (Tab. 4) und der Blutgase (Tab.8a) konnten sowohl ein prim. HPT wie auch alimentäre Gründe als Ursache der Urolithiasis und des alkalischen Urins ausgeschlossen werden. Außer der Patientin M.H. hatten alle Kranken Harnwegsinfekte bzw. chronische Pyelonephritiden. Da jedoch der Bakterienmetabolismus keineswegs allein für die alkalischen Harnreaktionen verantwortlich sein muß, sondern gerade chronische Pyelonephritiden relativ häufig mit tubulären Azidifikationsstörungen vergesellschaftet sind (s.u.), wurden alle Patienten der oralen Säurebelastung unterzogen.

Wie aus den Ergebnissen hervorgeht, zeigten bei 9 Steinpatienten die tubulären azidogenetischen Mechanismen unter Belastung adäquate Reaktionen, die den Ergebnissen bei den Kontrollpersonen vergleichbar sind. Die Harn-pH-Werte dieser Patienten fielen während der provozierten metabolischen Azidose unter den Grenzbereich von 5.3 bis 5.4 und lagen nach 4 Stunden im Mittel bei 5.13 (Kontrollp.: 5.12). (Obwohl R.R. den Grenzwert nicht ganz erreichte, wurde er zu den Steinträgern mit Normazidogenese gezählt, da er einen massiven Harninfekt aufwies und seine pH-Kurve noch eine negative Steigung zeigte.).

Ursache des Harn-pH-Abfalls sind die infolge induzierter Azidose kompensatorisch vermehrte Ausschei-

dung titrierbarer Säure, die gesteigerte Ammoniaksekretion und eine stimulierte Bikarbonatreabsorption. Auch hier zeigten die 9 Steinpatienten dem Kontrollkollektiv entsprechende Befunde. Anders bei den übrigen 6 Kranken mit rezidivierender Urolithiasis und alkalischem Urin. Keiner dieser Patienten (RTA Gruppe) konnte unter provokativer Säurebelastung den Harn-pH unter 5.9 senken und das erreichte mittlere pH-Minimum von 6.64 vier Stunden nach Versuchsbeginn lag ganz erheblich über dem Grenzbereich von 5.3 - 5.4. Die NH_4 -Ausscheidung dieser Patienten erscheint im Vergleich zu den übrigen Steinpatienten und dem Kontrollkollektiv gering in Bezug auf den Grad der Plasmaazidose. Da jedoch die Ammoniaksekretion der Tubuluszellen im hohen Maße von der intratubulären Harnreaktion abhängt (s.o.) und (mit Ausnahme der Patientin R.N.) die NH_4 -Ausscheidung der anderen RTA-Patienten deutlich steigt, erscheint die Ammoniogenese für die hohen pH-Werte metabolisch eher normal bis gesteigert. Bei der Patientin R.N. hingegen konnte während der exogenen Säurebelastung überhaupt kein pH-Abfall beobachtet werden, womit ihre konstant niedrige NH_4 -Ausscheidung eine Erklärung findet.

Ähnliche Beobachtungen wurden auch von anderen Autoren mitgeteilt (REYNOLDS 1958, WRONG u. DAVIES 1959).

Auffallend ist bei den Patienten der RTA-Gruppe jedoch die sehr geringe Ausscheidung von titrierbarer Azidität. Selbst unter der Ammoniumchloridbelastung konnte sie nur minimal gesteigert werden und blieb jederzeit deutlich unter der stündlichen TA-Ausscheidung sowohl der übrigen Steinpatienten als auch der Kontrollgruppe.

Da die Ammoniaksekretion metabolisch normal erscheint, ist also offenbar die H^+ -Ionenbindung an Harnpuffer ge-

stört. Grundsätzlich wären folgende Ursachen dafür denkbar:

- 1.) Durch verminderte intratubuläre Bereitstellung von Harnpuffern infolge fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Urämie).
- 2.) Durch Hemmung der distalen Protonensekretion infolge proximal-tubulärer Bikarbonatverluste (bei Urämie und proximaler RTA).
- 3.) Durch eine defekte distale Protonensekretion (distale RTA).

Zu 1.) :

Auch bei stark eingeschränktem Glomerulusfiltrat fällt das Urin-pH bei bestehender Azidose auf normale Minimalwerte ab. Nur im Extremfall ($GFR < 10 \text{ ml/min}$) treten oft deutlichere Azidifikationsstörungen auf (HODLER u. VORBURGER 1970).

Die glomeruläre Filtrationsleistung ist aber lediglich bei der Patientin R.K. so extrem erniedrigt, daß bei ihr von glomerulär-tubulärer oder globaler Niereninsuffizienz (SOMMERKAMP 1966) gesprochen werden kann. Die glomerulären Filtrationsraten der anderen RTA-Patienten unterscheiden sich dagegen nicht wesentlich von denen der Kontrollpersonen (Ausnahme: L.F.). Da letztere aber trotz gleichfalls eingeschränkter GFR normale Säureausscheidungen zeigen, kann die Azidifikationsstörung der anderen RTA-Patienten selbst anteilig (wie bei R.K.) nicht glomerulär bedingt sein.

Zu 2.) :

(s.a. Abb. 11: Differentialdiagnose der proximalen und distalen Form der RTA).

Lediglich die Patientin R.K. hat eine deutliche metabolische Azidose. Aus oben genannten Gründen muß dies jedoch bei ihr als urämische Azidose bei fortgeschritte-

ner glomerulären Insuffizienz angesehen werden, wobei ihr manifester Diabetes die Tendenz zur azidotischen Stoffwechselentgleisung noch verstärken mag. Alle anderen Patienten der RTA-Gruppe wiesen auch bei wiederholten Blutgasbestimmungen ausgeglichene S/B-Verhältnisse auf. Diese Tatsache und die unter der oralen Bikarbonatbelastung gefundene übernormale tubuläre Bikarbonatreabsorption bei 3 der RTA-Patienten schließen somit eine defekte proximal-tubuläre Bikarbonatreabsorption aus.

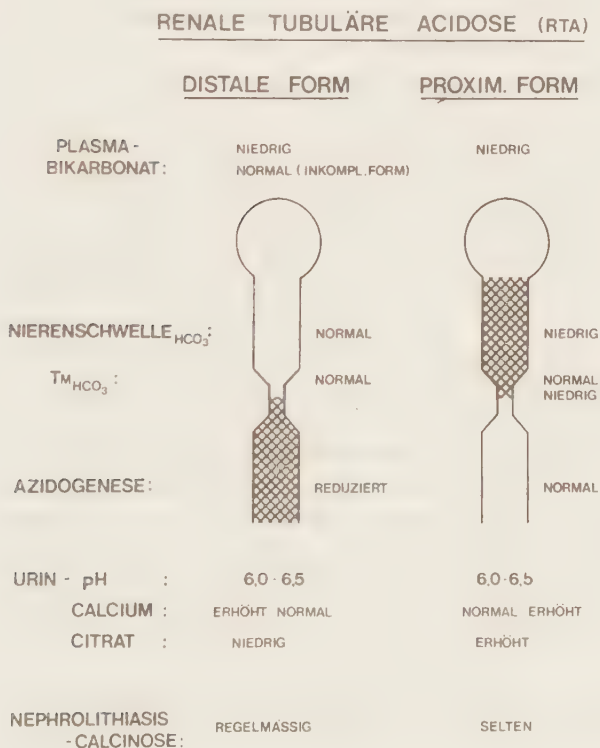


Abb. 11 : Differentialdiagnose der distalen und proximalen Form der renalen tubulären Azidose.

Diese proximale Form der RTA als Defekt der Bikarbonatresorption mit verminderter Nierenschwelle und erniedrigtem Transportmaximum (T_m) für NaHCO_3 bei normaler Azidogenese wurde erstmals von MORRIS (1966) und RODRIGUEZ SORIANO, BOICHIS, STARK, EDELMANN (1967) beschrieben. Obwohl Bikarbonat nicht ausschließlich, jedoch überwiegend proximal tubulär rückresorbiert wird, ist wegen der oben beschriebenen schwerpunktartigen, tubulären Lokalisation der renalen Säure/Basen-Regulationsmechanismen und wegen ihrer spezifischen Störungen die physiologische Einteilung der renal-tubulären Azidosen (RTA) in proximale und distale Formen vorgenommen worden (nach SORIANO u.a. 1967).

Schon LATNER u. BURNARD (1950) oder auch FANCONI (1962) vermuteten, daß bei ihren Patienten ein Defekt der Bikarbonat-Reabsorption ursächlich an der Entstehung der Systemazidose beteiligt sei. Jedoch konnten sie keinen überzeugenden Beweis erbringen, wie es dann SORIANO u.a. (1967) mit ihren Bikarbonatinfusionsstudien gelang. Die bei dieser Form auftretende hyperchlorämische Azidose ist nicht nur direkte Folge des Bikarbonatverlustes. Durch "Überschwemmung" der distalen Tubulusabschnitte mit einer bikarbonatreichen Flüssigkeit kommt es zusätzlich zur Hemmung der distalen Protonensekretion (Verminderung der Ammoniaksekretion bei alkalischer Tubulusflüssigkeit trotz metabolisch normaler Ammoniogenese s.o.).

Wird bei der proximalen renal-tubulären Azidose die Plasma-Bikarbonatkonzentration jedoch durch die endogene oder eine NH_4Cl -induzierte Azidose (Säurebelastung) unter den Wert der erniedrigten Nierenschwelle gebracht, so kann das filtrierte Bikarbonat wieder vollständig resorbiert werden. Da die distalen Mecha-

nismen der H^+ -Ionensekretion intakt sind, ist die Niere dann wieder - im Unterschied zur distalen RTA - in der Lage, normal sauren Harn auszuschcheiden. Aus diesen Gründen kann erwartet werden, daß die gewöhnlichen Komplikationen der distalen RTA - wie Kationenverlust und Nephrokalzinose bzw. Nephrolithiasis - bei der primären proximalen RTA meist fehlen (RODRIGUEZ SORIANO u.a. 1967). Sowohl primäre (isolierte, idiopathische) als auch sekundäre Formen (z.B. bei Fanconi-Syndrom, angeb. Fructose-Intoleranz, chron. Nierenkrankheiten) der proximalen RTA wurden beschrieben (ILLIG u. PRADER 1961, MORRIS 1966, R. SORIANO u.a. 1967, DRETHER u.a. 1969, GREGORY u.a. 1969).

Da der überwiegende Teil der filtrierte Aminosäuren im proximalen Konvolut rückresorbiert wird (GEROK 1969), kommt es bei monosymptomatischen und polysymptomatischen Formen der Insuffizienz des proximalen Tubulus oft zu erheblicher Aminoazidurie (FANCONI 1962). Diese renalen Hyperaminoazidurien und die von einigen Autoren bei der proximalen Insuffizienz beobachtete vermehrte Citratausscheidung (z.B. FELLERS, KO u. NICOLAIDOU 1960) aber bewirken eine Chelatisierung des Harnkalziums in löslichen Komplexsalzen. Somit wird auch bei der sekundären proximalen RTA der Ausfall von Harnkalziumsalzen eher verhindert und Nephrokalzinose bzw. Nephrolithiasis sind trotz Hyperkalziurie nicht symptomatisch (EPSTEIN 1968).

Zu 3.) :

Da mit Ausnahme von R.K. bei den RTA-Patienten eine fortgeschrittene glomeruläre Insuffizienz,

stark eingeschränkte Ammoniogenese sowie eine defekte Bikarbonatresorption als Ursache der Anazidogenese ausgeschlossen werden konnten, muß die Ursache hierfür bei der distal-tubulären Protonensekretion gesucht werden.

WRONG und DAVIES (1959) beschrieben erstmals renale tubuläre Azidifikationsstörungen mit Nephrokalzinose und/oder Nephrolithiasis ohne Ausbildung einer hyperchlorämischen Systemazidose und bezeichneten diese Form als "syndrom of incomplete renal tubular acidosis". Unter der von ihnen entwickelten standardisierten Ammoniumchlorid-Kurzbelastung fanden sie als Ausdruck einer normalen renalen Säureausscheidung eine deutliche Steigerung der Azidogenese ($\text{TA} \uparrow$) und Ammoniogenese ($\text{NH}_4 \uparrow$) sowie Harnreaktionen unter pH 5.3. Lagen die Harn-pH-Werte trotz der NH_4Cl stimulierten Säureausscheidung über diesem Grenzwert, so deuteten sie das - trotz fehlender Azidose - als Hinweis auf eine latente tubuläre Azidifikationsstörung. Das Ausbleiben einer hyperchlorämischen Systemazidose wurde mit der für die relativ alkalischen Harnreaktionen kompensatorisch gesteigerten Ammoniogenese erklärt.

Übergänge dieser (auch bei unseren RTA-Patienten vorliegenden) inkompletten RTA zur kompletten (klassischen) Ausprägung wurden beschrieben und als praeazidotische Form der RTA bezeichnet (WRONG 1965, BUCKALEW u.a. 1968).

Somit scheint die distale RTA erheblich größere ätiologische als auch therapeutische Bedeutung bei Patienten mit kalziumhaltigen Harnkonkrementen zu haben. Ihre klassische Erscheinungsform wird auch als LIGHTWOOD-BUTLER-ALBRIGHT-Syndrom bezeichnet.

Die Störung der renalen Säureausscheidung beruht dabei auf einem Defekt der tubulären Protonensekretion, wobei die glomeruläre Filtrationsleistung zumindest im Anfangsstadium nicht oder nur gering beeinträchtigt sein kann (FRICK u.a. 1958, FANCONI u. PRADER 1961, MENGELE 1966, BUCKALEW u.a. 1968, GEROK 1969).

Bei der klassischen Ausprägung der distalen RTA kommt es infolgedessen zur hyperchlorämischen Plasmaazidose mit Elektrolytverlusten und dem klinischen Bild der Nephrokalzinose, Nephrolithiasis, Osteomalazie und ihren sekundären Komplikationen (LIGHTWOOD 1935, BUTLER u.a. 1936, ALBRIGHT u.a. 1940).

Die klinische Einteilung dieser RTA unterscheidet passagere und permanente (komplette, inkomplette) primäre (=idiopathische) Formen von sekundären, welche als Folgeerscheinungen anderer Krankheitsprozesse auftreten (s. Tab. 13).

Die genaueren pathogenetischen Ursachen der distalen RTA sind nicht bekannt. Genetische Faktoren scheinen nach Meinung vieler Autoren aufgrund familiärer Häufung des Krankheitsbildes eine Rolle zu spielen (PITTS jr. 1955, WILANSKY u.a. 1957, HUTH u.a. 1960, DEDMOND u.a. 1962, RANDALL 1967). KUHLENCORDT u.a. (1967) fanden bei einem Zwillingsspaar Anhalt für einen autosomal rezessiven Typ von renal-tubulärer Azidose und GYÖRY u.a. (1968) vermuteten bei einer Familie einen autosomal dominanten genetischen Defekt als Ursache der RTA.

Tabelle 13 :

Klinische Einteilung der renal-tubulären Azidosen
(nach DRETTLE u. Mitarb. 1969)

Primary RTA: Transient
 Permanent: complete and incomplete

Secondary RTA:

 Toxins: heavy metals, out-dated tetracycline,
 amphotericin B and paraldehyde ingestion

 Inherited metabolic disease: Wilson's disease,
 galaktosemia, hereditary fructose in-
 tolerance, Fanconi syndrome and Lowe's
 oculo renal syndrome

 Hyperglobulinemias

 Hypercalcemia

 Hypokalemia (experimental)

 Medullary sponge kidney

 Homotransplantation

 Hyperthyroidism

Pathophysiologisch ist diese Form der RTA gekennzeich-
net durch die primäre Unfähigkeit der distalen Tubulus-
zellen, Wasserstoffionen gegen ein Konzentrationsge-
fälle auszuscheiden und somit einen größeren H^+ -Ionen-
gradienten zwischen Tubuluszelle und Urin zu erzeu-
gen.

Wie aus unseren oralen Bikarbonatbelastungen sowie
zahlreichen Bikarbonatinfusionsstudien hervorgeht,
ist im Unterschied zur proximalen RTA die proximale

tubuläre Bikarbonat-Reabsorption bei der distalen RTA nicht beeinträchtigt (REYNOLDS 1958, FRICK u.a. 1958, MENGELE 1966, R. SORIANO u.a. 1967, DRETLEER u.a. 1969). Der konstante geringe Bikarbonatverlust trotz niedriger Plasmakonzentrationen wird (bei normaler Nierenschwelle und $T_m(\text{HCO}_3^-)$) als Folge der eingeschränktendistalen Protonensekretion aufgefaßt. Auch dieser Befund unterscheidet die distale RTA von der urämischen Azidose und der proximalen RTA, da bei letzteren das filtrierte Bikarbonat vollständig rückresorbiert wird, sobald die Plasmakonzentration niedrig genug ist (s.o.).

Offenbar ist die distale Protonensekretion jedoch nicht völlig defekt. Es konnte gezeigt werden, daß nach Infusion von Natriumphosphat- und -sulfatlösungen die Ausscheidung von titrierbarer Säure signifikant ansteigt, ohne daß sich das Urin-pH wesentlich änderte (REYNOLDS 1958, WRONG u. DAVIES 1959, YAFFE 1960). Diese Erhöhung der Säureausscheidung wird der durch die Infusionen gesteigerten Pufferkapazität der intratubulären Flüssigkeit zugeschrieben, da Natriumphosphat mit seinem pK von 6.8 einen idealen Harnpuffer darstellt. MORRIS u. Mitarb. (1965) sowie BUCKALEW u. Mitarb. (1968) beobachteten außer der deutlich gesteigerten TA jedoch noch einen wenn auch geringen Harn-pH-Abfall bei ihren Infusionsstudien. Ein alleiniger Puffereffekt jedoch ebenso wie die für die distale RTA typische Verminderung des erreichbaren Wasserstoffionengradienten zwischen Zelle und Tubuluslumen, sprächen gegen einen pH-Abfall. Die Autoren deuteten ihre Beobachtung daher als "non-reabsorbable-anion-effect" der PO_4^{3-} bzw. SO_4^{2-} -Ionen und als Folge davon eine

gesteigerte Elektronegativität der Tubulusflüssigkeit wodurch die Abgabe von K^+ - und H^+ -Ionen von der Zelle in das Tubuluslumen begünstigt wird.

Die metabolische Folge des insgesamt jedoch stark eingeschränkten distalen Natrium-Protonenaustausches ist eine gesteigerte Natriumsalz-Ausscheidung im alkalischen Harn mit Polyurie und Hypovolämie. Über den so induzierten sekundären Hyperaldosteronismus werden kompensatorisch der Austausch von intrazellulärem Kalium gegen Natrium sowie die NaCl-Retention gefördert (GYÖRY u. Mitarb. 1968, DRETLEER u. Mitarb. 1969). Die oft beobachtete Hypokalämie und der Ersatz der Blutbikarbonatverluste durch Chloride (hyperchlorämische Azidose) finden so ihre Erklärung.

Oft wurde vermutet, daß eine quantitative Verminderung oder ein qualitativer Aktivitätsverlust der intrazellulären Carboanhydratase (CA) der Tubuluszellen ursächlich an der Entstehung der Anazidogenese beteiligt sei. Zahlreiche Studien unter medikamentöser Hemmung der CA mittels Azetazolamid (Diamox) wurden zur Klärung dieser Frage unternommen (REYNOLDS 1958, FRICK u. a. 1958, MENGELE 1966, R. SORIANO u.a. 1967, WEBSTER u.a. 1960). Eine endgültige Lösung konnte bisher nicht gefunden werden, wenngleich es bei RTA-Patienten nach Azetazolamidgabe wie bei Gesunden zu deutlich gesteigerter Bikarbonatausscheidung, verminderter Ammoniogenese sowie erniedrigter Azidogenese kommt, was gegen einen Defekt der CA spräche. Die Bikarbonatreabsorption wird nach RECTOR, CARTER u. SELDIN (1965) sowohl im proximalen als auch distalen Tubulus durch H^+ -Ionensekretion vermittelt und unter CA-Wirkung vollendet. Dabei soll die Carboanhydratase

im proximalen Tubulus vorwiegend an der luminären Zellmembran lokalisiert sein (mit intraluminärer Aktivität). Eine experimentelle Hemmung der CA durch Azetazolamid bewirkt nach RECTOR u. Mitarb. (1960) eine Erniedrigung der Nierenschwelle und des T_m für Bikarbonat. Da beides jedoch bei der distalen RTA normal ist (s.o.), spricht auch dies gegen einen CA-Defekt.

Schließlich fanden auch YAFFE, CRAIG u. FELLERS (1960) bei enzymatischen Untersuchungen von Nierenbiopsiematerial keinen Anhalt für verminderte CA- oder Glutaminaseaktivitäten. Auch unsere oralen Bikarbonatbelastungen deuten auf eine normale CA-Aktivität bei RTA-Patienten, da selbst bei unphysiologisch hohen Konzentrationen von im Mittel 34.5 mval pro L Plasma 97.8 % des filtrierten NaHCO_3 reabsorbiert wurden. Bei dem Patienten K.H. mit 40.8 mval NaHCO_3 /l wurde sogar eine Rückresorptionsquote von immerhin noch 96.8 % gefunden.

Auch McCURDY u. BUCKALEW (1965) sowie R. SORIANO u.a. (1967) konnten trotz hoher i.v. Bikarbonatbelastungen bei einigen RTA-Patienten kein $T_m(\text{HCO}_3)$ erreichen und führten dies auf die anhaltende intrazelluläre Azidose zurück.

Nach neueren Untersuchungen erscheint es allerdings zweifelhaft, ob es überhaupt gerechtfertigt ist, von einem - basierend auf den Untersuchungen von PITTS u.a. (1949) - "normalen" tubulären Transportmaximum für Bikarbonat zu sprechen (PURKERSON u.a. 1969, SLATOPOLSKY u.a. 1969, KURTZMAN 1970). Sie wiesen nach, daß außer einer positiven Korrelation zwischen Plasma- pCO_2 und Bikarbonatreabsorption

eine negative Korrelation zwischen Extrazellulär-
volumen (EZV) und HCO_3 -Reabsorption besteht.

Zur Bestimmung der tubulären Rückresorption wird
Bikarbonat üblicherweise als Natriumsalz in physio-
logischen Lösungen infundiert. Hierdurch werden
einmal große Na-Mengen verabreicht und zudem eine
akute Hypervolämie erzeugt. Beides bewirkt über
Volumen-, Chemo- und Barorezeptoren im juxtaglo-
merulären Apparat der Nieren sowie Volumenrezepto-
ren in den Herzvorhöfen und großen Venen eine ver-
minderte Na-Reabsorption (SIEGENTHALER 1970).

DA Bikarbonat- und Chloridreabsorption aber direkt
oder indirekt (über H^+ -Ionensekretion) mit der Na-
Reabsorption eng gekoppelt sind, werden sie eben-
falls vermindert.

Somit gibt das "normale" T_m für Bikarbonat tatsäch-
lich einen infolge EZV-Expansion verminderten Wert
an . Die Untersuchungen der Autoren mit Bikarbonat-
belastungen bei eingeschränkter EZV-Vergrößerung
ergaben als Beweis kein $T_m(\text{HCO}_3)$. Auch unsere oralen
Bikarbonatbelastungen (ohne EZV-Expansion) bestärken
diese These (s.a. Abb. 8).

Der pathogenetische Mechanismus der Steinbildung bei
Patienten mit distaler RTA ist nicht endgültig ge-
klärt. Die Abbildung Nr. 12 gibt in schematischer
Übersicht die vermuteten Zusammenhänge wieder.

Von fast allen Untersuchern festgestellt und somit
als gesichert gilt die in Relation zum Harn-pH
signifikante Erniedrigung der Zitratausscheidung
sowohl bei kompletter distaler RTA als auch bei
der inkompletten Ausprägung (FRICK u.a. 1958, WRONG
u. DAVIES 1959, DEDMOND u. WRONG 1962, NORDIN u.
SMITH 1963, MORRISSEY u.a. 1963, COCHRAN u.a. 1968,

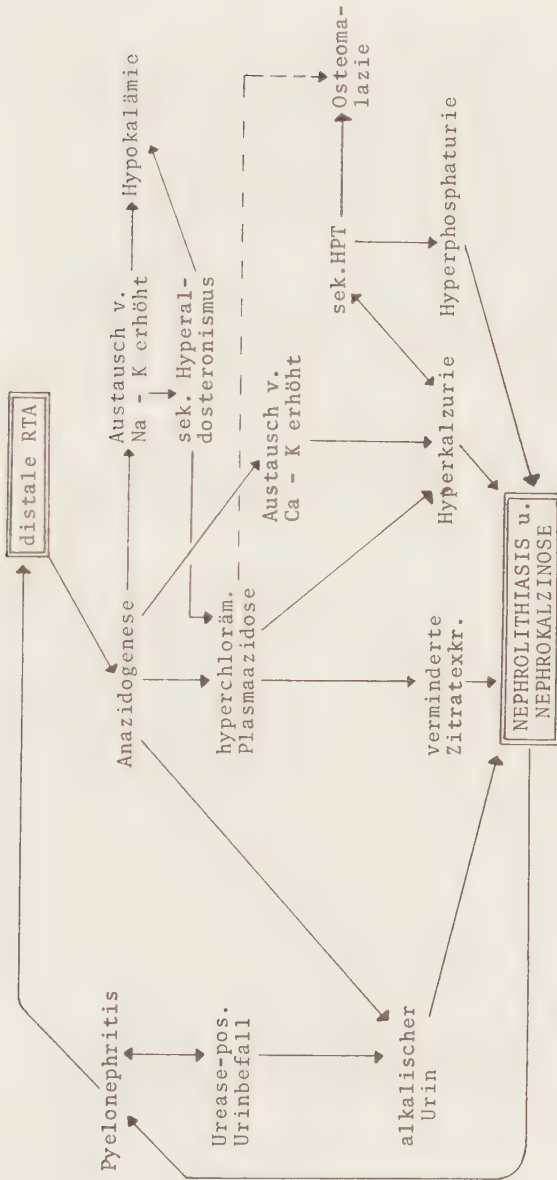


Abb. 12 : Schema der Pathogenese von Nephrolithiasis u. Nephrokalzinose bei distaler renal-tubulärer Azidose (RTA). (Verändert nach GEROK 1969).

GYÖRY u.a. 1968, BUCKALEW u.a. 1968). Zitrat aber ist von allen kalziumbindenden organischen Substanzen im Urin die wichtigste. (EPSTEIN 1968). Eine ungenügende Bindung des Harnkalzium in löslichen Chelatkomplexen als Folge der Hypozitraturie begünstigt somit den Ausfall von Kalziumsalzen bei alkal. Harnreaktionen.

Die Ursache der Hypozitraturie ist noch umstritten. Sicher erscheint jedoch, daß sie nicht mit einem Zitratverbrauch im Bakterienstoffwechsel erklärt werden kann wie CONWAY u.a. (1949) vermuteten, da sie auch bei sterilem Urin beobachtet wurde (FRICK 1958, WRONG u.a. 1959, DRETTLER 1969) und kein Unterschied der Zitratausscheidung bei Steinpatienten mit und ohne Harnwegsinfekt gefunden wurde (NORDIN u. SMITH 1963).

Die metabolische Azidose (extra- und/oder intrazellulär) soll nach Meinung vieler Autoren ursächlich an der Entwicklung der Hypozitraturie beteiligt sein (WRONG u. DAVIES 1959, GYÖRY u.a. 1968, COCHRAN u.a. 1968) zumal in einigen Fällen nach medikamentösem Ausgleich der hyperchlorämischen Plasmaazidose eine völlige Normalisierung der Zitratausscheidung beobachtet wurde (MORRISSEY u.a. 1963, BUCKALEW u.a. 1968, GYÖRY u.a. 1968). Allerdings kann die metabolische Azidose offenbar nicht (immer ?) als alleinige Ursache bezeichnet werden. Auch bei RTA-Patienten ohne Systemazidose wurden Hypozitraturien beschrieben und bei anderen Patienten mit kompletter RTA wurde trotz Korrektur der Azidose mit Alkaligaben keine normale Zitratausscheidung erreicht (DEDMOND u. WRONG 1962, NORDIN u. SMITH 1963, FANCONI u. PRADER 1961).

Die sehr oft beobachtete Hyperkalziurie bei Patienten mit distaler RTA bildet zusammen mit der Hypozitraturie bei alkalischem Urin einen weiteren schwerwiegenden Praedispositionsfaktor zur Pathogenese von Nephrolithiasis und Nephrokalzinose. Auch hierfür wird von den meisten Autoren die hyperchlorämische Systemazidose verantwortlich gemacht, da nach medikamentöser Korrektur des Säure/Basen-Haushalts normale Kalziumausscheidungen gefunden wurden (FRICK u.a. 1958, FANCONI u. PRADER 1961, GREENBERG u.a. 1966).

Nach EPSTEIN (1968) werden metabolische Azidosen jeglicher Genese - im Unterschied zu respiratorischen Azidosen - regelmäßig von Hyperkalziurien begleitet. Es wird wegen der in diesem Zusammenhang gelegentlich beobachteten Knochenveränderungen (Osteomalazie) vermutet, daß sich die Kalziurie bei metabolischer Azidose primär durch vermehrte Mobilisation von Knochenpuffern entwickelt (EPSTEIN 1968, YAFFE u.a. 1960). Weiterhin scheint eine metabolische Azidose den ultrafiltrablen Serumkalziumanteil zu steigern und über direkte Beeinflussung der metabolischen Prozesse in der Tubuluszelle die tubuläre Kalziumresorption zu hemmen (LEMAN, LITZOW u. LENNON 1967). Schließlich wurde außer der verminderten tubulären Reabsorption noch Anhalt für einen eingeschränkten intestinalen Kalziumtransport mit ausgeprägten Stuhl-Kalziumverlusten bei metabolischer Azidose gefunden (GREENBERG u. Mitarb. 1966)

Ein sekundärer HPT als Folge der wegen persistierender Hyperkalziurie sich entwickelnden Hypokalzämie könnte möglicherweise an der Ausbildung der Knochenveränderungen beteiligt sein (KUHLENCORDT u.a. 1967, COCHRAN u.a. 1968, GYÖRY u.a. 1968).

BUCKALEW u. Mitarb. (1968) vermuten, daß außer der metabolischen Azidose noch andere, unbekannte Faktoren für die Hyperkalziurie bei RTA-Patienten verantwortlich gemacht werden müssen, da sie bei 2 Fällen mit inkompletter RTA (ohne Systemazidose) ebenfalls Hyperkalziurien fanden.

Das Vorliegen einer Hyperkalziurie ist jedoch für die Ausbildung von Nephrolithiasis und/oder Nephrokalzinose nicht der entscheidende Faktor. Keiner unserer Steinpatienten mit inkompletter RTA zeigte bei wiederholten Kontrollen pathologische Kalziumausscheidungen (s. Tab. 4). Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit Beobachtungen anderer Autoren (WRONG u. DAVIES 1959, BUCKALEW u.a. 1968, COCHRAN u.a. 1968).

Harnwegsinfekte, insbesondere chronische Pyelonephritiden scheinen bei der Entstehung der distalen renal-tubulären Azidose (inkomplett und komplett) besonders hohe Risikofaktoren darzustellen (WRONG 1965, COCHRAN u.a. 1968). COCHRAN u. Mitarb. fanden bei über 25 % ihrer Steinpatienten mit Pyelonephritis eine distale RTA als vermutlich sekundäre Folge und sie vermuten in der Schwere und Dauer der Infektion die entscheidenden Faktoren. Umgekehrt kann es natürlich auch auf dem Boden einer primären distalen RTA über eine Nephrolithiasis mit Harnstau zu einer Harnwegsinfektion kommen.

Auch unsere Steinpatienten mit inkompletter distaler RTA haben alle rezidivierende Harnwegsinfekte oder chronische Pyelonephritiden. Es kann jedoch nicht mehr entschieden werden, ob sie als primäre Ursache oder als Folge der defekten tubulären Azidogenese aufzufassen sind.

Aus den hier diskutierten pathophysiologischen Zusammenhängen wird die große Bedeutung der Aufdeckung eines distal-tubulären Azidifikationsdefektes bei Patienten mit kalziumhaltigen Harnkonkrementen klar. Auf die Alkalithérapie der distalen RTA kann an dieser Stelle nicht ausführlich eingegangen werden. Es wird jedoch deutlich, daß unzureichende Therapie von Harnwegsinfekten oder kritiklose "Rezidivprophylaxe" mit harnsäuernden Medikamenten bei Steinpatienten mit alkalischem Urin den Kranken nicht aus dem lebensbedrohlichen *circulus vitiosus* (s. Abb. 12) befreien, sondern die Prognose eher noch verschlechtern.

Zusammenfassend stellt sich der labordiagnostische Untersuchungsgang bei Patienten mit rezidivierenden Ca-haltigen Harnsteinen somit folgendermaßen dar (s.a. Abb. 13).

Im Vordergrund sollte zunächst eine Analyse des Ca/P-Stoffwechsels stehen. Hierbei kommen die Untersuchungsmethoden der Reihenfolge ihrer Aufwendigkeit zur Anwendung, wobei der Sulkovitch-Test wegen seiner eingeschränkten Aussagekraft weniger für die Klinik als mehr für den Praxisbedarf geeignet erscheint.

Anschließend sollte stets - insbesondere vor medikamentöser Therapie (Rezidivprophylaxe nach Op. bzw. Steinauflösung) und beim Vorliegen einer Pyelonephritis - die Analyse der renalen Säureausscheidung folgen. Auch hier kann bereits die einfache wiederholte Harn-pH Messung schon Aussagen über die Effektivität der tubulären azidogenetischen Mechanismen erlauben. Kann jedoch eine RTA hierdurch nicht ausgeschlossen werden, sollte der Aufwand einer Säurebelastung und gegebenenfalls einer Bikarbonatbelastung nicht zu hoch erscheinen, da die medikamentösen, therapeuti-

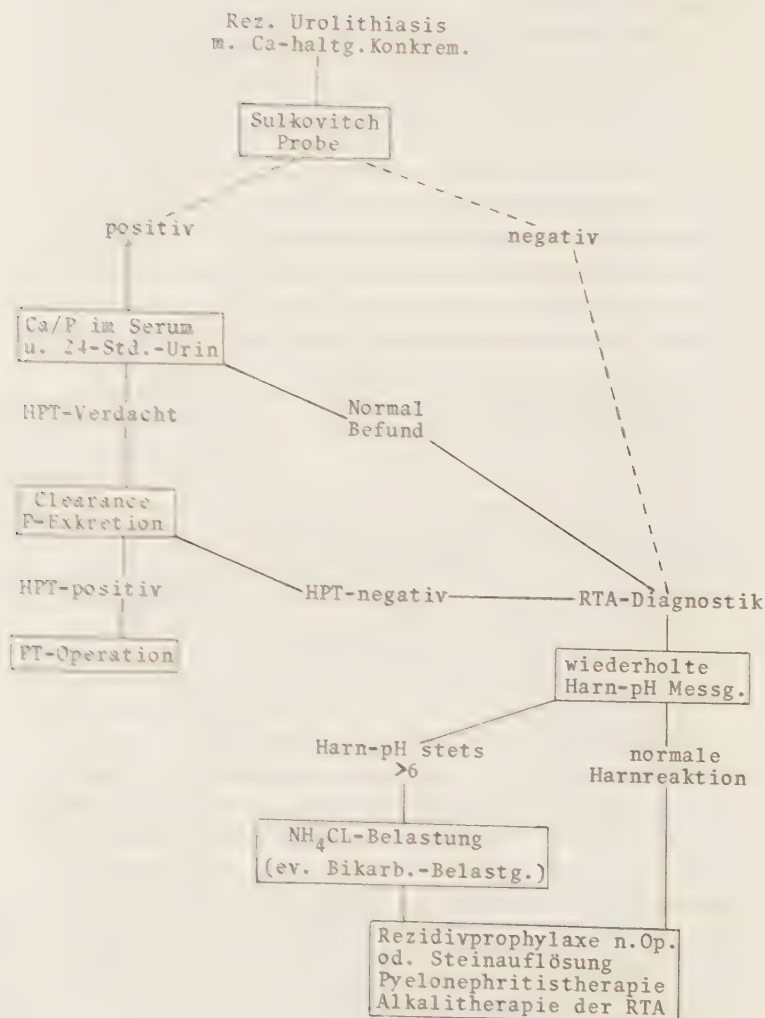


Abb. 15 Labor diagnostischer Untersuchungsgang bei rezidivierender Urolithiasis mit kalziumhaltigen Konkrementen (Schema).

schen Konsequenzen für den Patienten von Lebenswichtiger Bedeutung sind.

Die von WPONG und DAVIES 1959 entwickelte standardisierte orale Ammoniumchloridbelastung erweist sich als geeignete Untersuchung zur Aufdeckung auch latenter tubulärer Azidifikationsstörungen zumal eine stationäre Aufnahme des Patienten nicht notwendig wird.

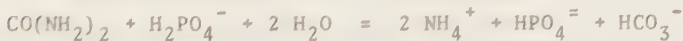
Da, wie oben beschrieben, Harnwegsinfekte eine häufige Begleiterscheinung bei Patienten mit Urolithiasis sind, wurde noch untersucht, inwieweit harnstoffsplattende urease-positive Bakterien das Untersuchungsergebnis verfälschen können.

Die Ergebnisse sind aus den Tabellen 12 a und b sowie der Abbildung 9 zu entnehmen.

Zunächst muß jedoch festgestellt werden, daß infolge massiver Einwirkung urease-positiver Bakterien der Harn-pH Wert zwar erheblich verändert werden kann, daß aber die Netto-Protonenkonzentration im Urin, gegeben durch die Beziehung

$UV_{H^+} = UV_{TA} + UV_{NH_4^+} - UV_{HCO_3^-}$, nicht verändert wird, wofür

MOOKERJEE u. Mitarb. (1968) den experimentellen Beweis erbrachten. Für jede unter Bakterieneinwirkung durch Harnstoffsplattung gebildete Ammoniummenge wird im äquimolaren Verhältnis die titrierbare Säure verbraucht bzw. titrierbare Base neu gebildet. Folgende Reaktionsgleichung kann dies verdeutlichen:



Auch untergeordnete Reaktionen wie:



verändern den Wert der Netto-Protonenausscheidung nicht.

Da jedoch die laborchemischen Bestimmungsmethoden von Bikarbonat und Ammoniak im Urin ein gut ausgerüstetes Labor sowie erheblichen Arbeitsaufwand erfordern, ist es von großem praktischem Interesse, ob nicht schon die Harn-pH-Messung unter der Säurebelastung Aussagen über den Funktionszustand der renal-tubulären Azidogenese erlaubt. WRONG und DAVIES (1959) nahmen für ihre Untersuchungen nur Patienten bzw. gesunde Vergleichspersonen mit sterilem Urin, um bewußt den unsicheren Bakterienfaktor ausschalten zu können. Harnwegsinfekte sind bei Steinpatienten jedoch eine oft vorliegende Begleitkomplikation, so daß die standardisierte Säurebelastung nur dann vollwertig eingesetzt werden kann, wenn sie auch Aussagen bei infiziertem Urin erlaubt.

Unsere Untersuchungen zeigen nun, daß unter den gegebenen Voraussetzungen (normales Urin-Residualvolumen von ca. 20 ml, stündl. Harnproduktion ca. 80 ml) die pH-Kurve der Proteus infizierten Versuchsreihe (B) sich in ihrem hyperbolischen Verlauf etwa asymptotisch der pH-Kurve der sterilen Versuchsreihe (A) nähert. Zwar liegen die mittleren pH-Werte 2 Stunden nach Versuchsbeginn nur noch um 0.19 pH-Einheiten auseinander, jedoch wird nach 4-stündiger Versuchsdauer immer noch ein signifikanter pH-Unterschied von 0.13 Einheiten gefunden.

Hieraus folgt, daß bei etwa normaler Säureausscheidung, ausreichender stündlicher Harnproduktion und freien Harnabflußwegen die Urin-pH-Werte trotz erheblicher Bakteriurie relativ gering beeinflußt werden, so daß eine Beurteilung der tubulären Azidogenese aufgrund der pH-Messungen unter der exogenen Säurebelastung möglich ist. Ursache dieser geringen

Bakterienwirkung sind einmal der stündliche Verdünnungs- bzw. Auswascheffekt und dann die bakteriostatische Wirkung des zunehmend sauren Milieus.

Es bestehen jedoch 3 grundsätzliche Möglichkeiten, den Bakterieneffekt zu verstärken :

- 1.) durch niedrige stündliche Harnproduktion
- 2.) durch Vergrößerung des Urin-Residualvolumens
(Restharn, statische RV-Vergrößerung d. Dilatation der oberen Harnwege)
- 3.) durch verminderte bakteriostatische Wirkung infolge eingeschränkter Harnsäuerung bei defekter Azidogenese.

An einem einfachen Zahlenbeispiel kann die Bedeutung dieser Mechanismen verdeutlicht werden.

Nach HINMAN (1968) kann angenommen werden, daß sich die meisten pathogenen Harnkeime im physiologischen Milieu innerhalb von etwa 30 Minuten in ihrer Zahl verdoppeln. Bei 100 Bakterien in 20 ml Residualurin (RU) nach Blasenentleerung wird das Verhältnis nach einer Stunde bei 400 Keimen pro 100 ml Urin liegen (80 ml stdl. Harnproduktion). Nach Entleerung von 80 ml Urin bleiben nur noch 80 Bakterien in den 20 ml RU. Es kommt somit nicht nur zur Verdünnung des (Bakterien bedingten) hohen Harnammoniak- und -bikarbonatgehaltes sondern auch zur zahlenmäßigen Verminderung der metabolisch aktiven Keime.

Bei einer stündlichen Harnproduktion von nur 40 statt 80 ml erscheinen nach obigem Beispiel nach einer Stunde bereits 133 Bakterien in 20 ml RU und die Verdünnung der durch Bakterienmetabolismus gehäuften alkalischen Substanz wäre geringer. Dieselbe Bakte-

rienvermehrung kann durch Vergrößerung des RU-Volumens von 20 auf 40 ml bei 80 ml stündlicher Harnproduktion erreicht werden. Je größer also der Quotient: stündl. Urinproduktion/Urin-RV, desto gewichtiger ist der Verdünnungs- bzw. Auswascheffekt. An diesem abstrakten Beispiel wird deutlich, welche Bedeutung gegebenenfalls einer Blasenkatheterisierung, ausreichender Flüssigkeitszufuhr oder sogar einer antibiotischen Vorbehandlung zukommen, wenn zur Beurteilung der tubulären Azidogenese die Harn-pH-Werte unter exogener Säurebelastung herangezogen werden. WRONG u. DAVIES fanden bei Personen mit sterilem Urin nach provokativer Säurebelastung Harnreaktionen unter pH 5.3 als Normalbefund. Aufgrund unserer Untersuchungen bezeichnen wir Harn-pH-Minima unter 5.3 - 5.4 nach NH_4Cl -Belastung als einen Beweis einer intakten tubulären Azidogenese. Bei massivem Harnwegsinfekt sollten jedoch zur Beurteilung der renalen Säureausscheidung die geschilderten Möglichkeiten des Bakterieneinflusses bedacht werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über den labordiagnostischen Untersuchungsgang bei Patienten mit rezidivierender Urolithiasis und kalziumhaltigen Harnkonkrementen berichtet.

Die Ergebnisse werden anhand der vorliegenden Literatur diskutiert.

Die Untersuchungen stützen die Brauchbarkeit des Sulkovitch-Tests als Suchtest auf hyperkalzämische Steinträger vor allem für den ambulanten Praxisbedarf.

Der Wert der quantitativen laborchemischen Untersuchungen des Kalzium/Phosphat-Stoffwechsels, sowie die Bedeutung eines pathologischen Befundes für die HPT-Diagnostik werden dargestellt.

Besondere Berücksichtigung fand die Prüfung der renalen Säureausscheidung bzw. der renalen Säure/Basen Regulationsmechanismen zur Aufdeckung einer defekten renal-tubulären Azidogenese (RTA).

Anhand eigener Untersuchungsergebnisse und der vorliegenden Literatur werden die Pathophysiologie sowie die Notwendigkeit einer adäquaten Therapie besprochen.

Die Aussagekraft der oralen Säurebelastung für die Beurteilung der tubulären Azidogenese bei massivem Harnwegsinfekt wurde untersucht.

Es fanden sich Hinweise, daß unter bestimmten Gegebenheiten die metabolische Aktivität urease-positiver Harnkeime zur Fehlinterpretation der Ergebnisse führen kann.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALBRIGHT, F., W.V. CONSOLAZIO, F.S. COOMBS, H.W. SULKOWITCH, J.H. TALBOTT:
Metabolic studies and therapy in a case of nephrocalcinosis with rickets and dwarfism.
Bull. J. Hopkins Hosp. 66, 7 (1940)
2. BARNEY, J.A., H.W. SULKOVITCH: Progress in management of urinary calculi.
J. Urol. 37, 746 (1937)
3. BOSHAMER, K.: Morphologie und Genese der Harnsteine.
In Handbuch der Urologie Bd. 10,
Springer Verlag: Berlin-Göttingen-Heidelberg (1961)
4. BUCKALEW, V.M., D.K. McCURDY, G.D. LUDWIG, L.B. CHAYKIN, J.R. ELKINTON: Incomplete renal tubular acidosis. Physiologic studies in three patients with a defect in lowering urine pH.
Amer. J. Med. 45, 32 (1968)
5. BUTLER, A.M., J.L. WILSON, S. FARBER: Dehydrations and acidosis with calcification at renal tubules.
J. Pediatr. S. Louis 8, 489 (1936)
6. CARRUTHERS, B.M., D.H. COPP, H.W. McINTOSH: Diurnal variations in urinary excretion of calcium and phosphate and its relation to blood levels.
J. Lab. clin. Med. 63, 959 (1964)
7. COCHRAN, M., M. PEACOCK, D.A. SMITH, B.E.C. NORDIN : Renal tubular acidosis of Pyelonephritis with renal stone disease.
Brit. med. J. 2, 721 (1968)
8. CONWAY, E.J., E.O' MALLEY: Microdiffusion methods. Ammonia and Urea using bufferes absorbents.
Biochem. J. 36, 655 (1942)

9. CONWAY, N.S., A.I.L. MAITLAND, J.B. RENNIE:
Urinary citrate excretion in patients
with renal calculi.
Brit.J.Urol. 21, 30 (1949)
10. McCURDY, D.K., V.M. BUCKALEW: Bicarbonate reabsorption in renal tubular acidosis.
Clin.Res. 14, 491 (1966)
11. DEDMOND, R.E., O. WRONG: The excretion of organic anion in renal tubular acidosis with particular reference to citrate.
Clin. Sci. 22, 19 (1962)
12. DEETJEN, P.: in: Klinische Pathophysiologie. Herausgegeben von W. Siegenthaler.
Thieme Verlag Stuttgart 1970.
13. DENT, C.E.: Some problems of hyperparathyreoidism.
Brit.Med.J. 2, 1419 (1962)
14. Documentation Geigy: Wissenschaftliche Tabellen.
6. Auflage (1960)
15. DRETLE, S.P., C.H. COGGINS, M.A. McIVER, S.O. THIER:
The physiologic approach to renal tubular acidosis.
J. Urol. 102, 665 (1965)
16. EPSTEIN, F.H.: Calcium and the kidney.
Amer.J.Med. 45, 700 (1968)
17. FANCONI, A., A. PRADER: Primäre Tubulopathien.
1. Ein Fall von idiopathischer renal tubulärer Azidose (Albright-Syndrom)
Helv. Paed. Acta 16, 609 (1961)
18. FANCONI, G.: Probleme zur Insuffizienz des proximalen Nierentubulus beim Kind und beim Erwachsenen.
Dtsch.Med.Wschr. 19, 981 (1962)
19. FELLERS, F.X., K.W. KO, M. NICOLAIDOU: A defect of tubular secretory function in the deToni-Fanconi Syndrom.
Am.J.dis.child. 100, 588 (1960)
20. FISKE, C.H., Y. SUBBAROW: The colorimetric determination of phosphorus.
J.biol.Chem. 66, 375 (1925)

21. FRICK,P.G., M.E.RUBINI, W.H.MERONEY:
Recurrent nephrolithiasis associated
with an unusual tubular defect and
hyperchloremic acidosis.
Amer.J.Med. 25, 590 (1958)
22. GEROK,W.: Primäre Tubulopathien.
Thieme Verlag, Stuttgart 1969
23. GREENBERG,A.J., H.McNAMARA, W.W.McCRORY:
Metabolic balance studies in primary
renal tubular acidosis. Effects of
acidosis on external calcium and phos-
phorus balances.
J.Pediat. 69, 610 (1966)
24. GREGORY,D.H., WALKER,F.E., A.EICHENHOLZ:
Secondary proximal tubular acidosis.
Metabolism 18, 252 (1969)
25. GYÖRY,A.Z., D.G.EDWARDS: Renal tubular acidosis.
A family with an autosomal dominant
genetic defect in renal hydrogen ion
transport, with proximal tubular and
collecting duct dysfunction and in-
creased metabolism of citrate and
ammonia.
Am.J.Med. 45, 43 (1968)
26. GYÖRY,A.Z., D.G.EDWARDS: Simultaneous titrimetric
determination of bicarbonate and
titrable acid of urine.
Aust.J.exp.Biol.med.Sci. 45, 141 (1967)
27. HAAS,H.G.: Die Diagnose des primären Hyperpara-
thyreoidismus.
Dtsch.med.Wschr. 33, 1455 (1966)
28. HAAS,H.G.: Neue Ansichten über Regulation und
Tätigkeit der Parathyreoidea.
Schw.Med.Wschr. 94, 573 (1964)
29. HINMAN,F.: Factors in bakteriuria after urinary
diversion.
Urol.int. 23, 164 (1968)
30. HODGKINSON,A., N.A.EDWARDS: Total and ultrafil-
trable serum calcium in primary hyper-
parathyreoidism.
Brit.J.Urol. 35, 445 (1963)

31. HODLER, J., C.VORBURGER: Chronische Niereninsuffizienz und Urämie.
In: W. Siegenthaler: Klinische Pathophysiologie.
Thieme Verlag, Stuttgart 1970
32. HORN, H.D., H.NIETH, G.GROTE: Untersuchungen über die renale Phosphatexkretion bei Kranken mit verschiedenen Nephropathien unter besonderer Berücksichtigung von Kranken mit primärem Hyperparathyreoidismus.
Klin.Wschr. 42, 991 (1964)
33. HORN, H.D.: Die Nierenfunktionsanalyse bei Kranken mit primärem Hyperparathyreoidismus.
Verh.dtsch.Ges. Urol. 21. Tagg.
Düsseldorf 1965
34. HORN, H.D.: Klinische und biochemische Befunde bei Kranken mit Urolithiasis.
Bruns Beitr.klin.Chir. 211, 74 (1965)
35. HORN, H.D.: Die renale Elektrolyt-Exkretion bei Kranken mit Urolithiasis unter besonderer Berücksichtigung des primären Hyperparathyreoidismus.
Urologe 5, 162 (1966)
36. HUTH, E.J., G.D.WEBSTER, J.R.ELKINTON: The renal excretion of Hydrogen Ion in renal tubular acidosis. 3. An attempt to detect latent cases in a family; comments on nosology, genetics and etiology of the primary disease.
Am.J.Med. 29, 586 (1960)
37. ILLIG, R., A.PRADER: Primäre Tubulopathien. 2. Ein Fall von idiopathischem Gluco-Amino-Phosphat-Diabetes (De Toni-Debre-Fanconi-Syndrom)
Hel.Paed.Acta 16, 622 (1961)
38. JAFFE, E.: Über den Niederschlag, welchen Pikrinsäure in normalem Harn erzeugt und über eine neue Reaktion des Kreatinins.
Z.physiol.Chem. 10, 391 (1886)

39. KRACHT, H., KOLLWITZ, A., E.LÜHE: Ergebnisse der Rezidivprophylaxe bei Phosphatsteinen mit Aluminiumgelen.
Urologe 9, 175 (1970)
40. KUHLENCORDT, F., W.LENZ, N.SEEMANN, L.ZUKSCHWERDT: Renale Tubuläre Azidose und bilaterale Nephrocalzinose bei eineiigen Zwillingen.
Dtsch.Med.Wschr. 41, 1843 (1967)
41. KURTZMAN, N.A.: Regulation of renal bicarbonate reabsorption by extracellular volume.
J.Clin.Invest. 49, 586 (1970)
42. LATNER, A.L., E.D.BURNARD: Idiopathic hyperchloremic renal acidosis of infants (nephrocalcinosis infantum)
Quart.J.Med. 19, 285 (1950)
43. LEMANN, J., J.R.LITZOW, E.J.LENNON: Studies of the mechanism by which chronic metabolic acidosis augments urinary calcium excretion in man.
J.CLIN.Invest. 46, 1318 (1967)
44. LIGHTWOOD, R.: Calcium infarction of kidney in infants.
Arch.Dis.Childh. 10, 205 (1935)
45. MARTIN, F.J., D.GOLOVSKY: A critical evaluation of the Sulkovitch Test for urine calcium.
Med.J.Aust. 28, 936 (1966)
46. MENGELE, K.: Zur Pathophysiologie der renalen tubulären Azidose.
Wiener Ztschr. f. Innere Med. 6, 223 (1966)
47. MILNE, M.D., B.H.SCRIBNER, M.A.CRAWFORD: Non-ionic diffusion and the excretion of weak acids and bases.
Am.J.Med. 24, 709 (1958)
48. MOOKERJEE, B.K., A.C.ALLEN, J.B.DOSSETOR: Validity of net renal hydrogen ion excretion in the presence of urinary tract infection.
J.Lab. & Clin.Med. 71, 582 (1968)

49. MORRIS, R.C., C.F. PIEL, E. AUDJOUN: Renal tubular acidosis. Effects of sodium phosphate and sulfate on renal acidification in two patients with renal tubular acidosis.
Pediatrics 36, 899 (1965)
50. MORRIS, R.C.: Evidence for an acidification defect of the proximal renal tubule in experimental and clinical renal disease.
J.Clin.Invest. 45, 1048 (1966)
51. MORRISSEY, J.F., M. OCHOA, W.D. LOTSPEICH, C. WATERHOUSE: Citrate excretion in renal tubular acidosis.
Ann.Int.Med. 58, 159 (1963)
52. NORDIN, B.E., D.A. SMITH: Citric acid excretion in renal stone disease and in renal tubular acidosis.
Brit.J.Urol. 35, 438 (1963)
53. PETERS, J.D., D.D. van SLYKE: Quantitative clinical chemistry.
Vol. 2, Methods. Williams and Wilkins, Baltimore, Md. ed. 1961 USA
54. PITTS, H.H., J.W. SCHULTE, D.R. SMITH: Nephrocalcinosis in a father and three Children.
J. Urol. 73, 208 (1955)
55. PITTS, R.F., J.L. AYER, W.A. SCHIESS: The renal regulation of acid-base balance in man.
3. The reabsorption and excretion of bicarbonate.
J.Clin.Invest. 28, 35 (1949)
56. PITTS, R.F.: Physiology of the kidney and body fluids.
Chicago, 1963.
57. PITTS, R.F.: Renal production and excretion of ammonia.
Am.J.Med. 36, 720 (1964)
58. PURKERSON, M.L., H. LUBOWITZ, R.W. WHITE, N.S. BRICKER: On the influence of extracellular fluid volume expansion on bicarbonate reabsorption in the rat.
J.CLIN.Invest. 48, 1754 (1969)

59. RADCLIFF, F.J., P.E. BAUME, W.O. JONES: Effect of venous stasis and muscular exercise on total serum calcium concentration. *Lancet* 2, 1249 (1962)
60. RANDELL, E.: Familial renal tubular acidosis revisited. *Ann. Int. Med.* 66, 1024 (1967)
61. RECTOR, F., D. SELDIN, A. ROBERTS, J. SMITH: The role of plasma CO₂ tension and carbonic anhydrase activity in the renal reabsorption of bicarbonate. *J. clin. Invest.* 39, 1706 (1960)
62. RECTOR, F., N. CARTER, D. SELDIN: The mechanism of bicarbonate reabsorption in the proximal and distal tubules of the kidney. *J. clin. Invest.* 44, 278 (1965)
63. RELMAN, A.S.: Renal acidosis and renal excretion of acid in health and disease. *Advan. Intern. Med.* 12, 295 (1964)
64. REYNOLDS, T.B.: Observations on the pathogenesis of renal tubular acidosis. *Am. J. Med.* 25, 503 (1958)
65. RICHTERICH, R.: *Klinische Chemie. Theorie und Praxis.* Akademische Verlagsgesellschaft Frankfurt, 1968
66. RITTER, S., H. SPENCER, J. SAMACHSON: The Sulkowitch test and quantitative urinary calcium excretion. *J. Lab. clin. Med.* 56, 314 (1960)
67. RODECK, G., H.D. HORN, H. van LESSEN: Zur klinik der renalen Form des primären Hyperparathyreoidismus. *Chirurg* 36, 393 (1965)
68. RODECK, G., H. van LESSEN: Urologische Befunde beim primären Hyperparathyreoidismus. *Verh. dtsh. Ges. Urol.* 21. Tagg. Düsseldorf 1965

69. RODRIGUES SORIANO, J., H. BOICHIS, H. STARK,
C.M. EDELMANN jr.: Proximal renal
tubular acidosis. A defect in bicar-
bonate reabsorption with normal
urinary acidification.
Pediat. Res. 1, 81 (1967)
70. RODRIGUEZ SORIANO, J., H. BOICHIS, C.M. EDELMANN jr.:
Bicarbonate reabsorption and hydrogen
ion excretion in children with renal
tubular acidosis.
J. Pediatrics 71, 802 (1967)
71. SIEGENTHALER, W.: Wasser und Elektrolythaushalt.
In: Siegenthaler: Klinische Patho-
physiologie.
Thieme Verlag, Stuttgart 1970
72. SIGGAARD-ANDERSEN, O., K. ENGEL: A new acid-base
nomogram. An improved method for the
calculation of the relevant blood
acid-base data.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 12, 177
(1960)
73. SIGGAARD-ANDERSEN, O., K. ENGEL, K. JØRGENSEN,
P. ASTRUP: A micromethod for determi-
nation of pH, carbon dioxide tension,
base excess and standard bicarbonate
in capillary blood.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 12, 172
(1960)
74. SIGGAARD-ANDERSEN, O.: Blood acid-base alignment
nomogram. Scales for pH, $p\text{CO}_2$, base
excess of whole blood of different
hemoglobin concentrations, plasma
bicarbonate and plasma total CO_2 .
Scand. J. Clin. Lab. Invest.
15, 211 (1963)
75. SLATOPOLSKY, E., P. HOFFSTEN, M. PURKERSON, N.S.
BRICKER: On the apparent role of vo-
lume expansion in determining the
"normal" T_m for bicarbonate.
Proceedings in the 2nd Annual Meeting
of the American Society of Nephro-
logy, Washington D.C. 62 (1969)

76. SOMMERKAMP, H., H. KLETT: Die Harnpufferanalyse in der Diagnostik und Therapie metabolischer Störungen des Säure-Basen-Haushalts.
Dtsch. Med. Wschr. 91, 403 (1966)
77. SOMMERKAMP, H.: Die Sulkovitch-Probe als Suchtest auf hyperkalzämische Steinträger.
Mü. Med. Wschr. 112, 2241 (1970)
78. SUTHERLAND, J. W.: Recurrence following operations for upper urinary tract stone.
Brit. J. Urol. 26, 22 (1954)
79. TERHORST, B., H. MELCHIOR: Rezidivprophylaxe bei Urolithiasis.
Ztschr. f. Urol. 62, 761 (1969)
80. WEBSTER, G. D., E. J. HUTH, J. R. ELKINTON, R. A. McCANE: The renal excretion of hydrogen ion in renal tubular acidosis. 2. Quantitative response to the carbonic anhydrase inhibitor acetazolamid.
Am. J. Med. 29, 576 (1960)
81. WILANSKY, D. L., C. SCHNEIDERMAN: Renal tubular acidosis with recurrent nephrolithiasis and nephrocalcinosis.
New Engl. J. Med. 257, 399 (1957)
82. WRONG, O., H. E. F. DAVIES: The excretion of acid in renal disease.
Quart. J. Med. 28, 259 (1959)
83. WRONG, O.: Urinary hydrogen ion excretion.
J. clin. Path. 18, 520 (1965)
84. WÜST, H.: Mikrostickstoffbestimmung mit Hilfe von Diffusionszellen. (Eine einfache Apparatur zur isothermen Destillation bei höheren Temperaturen).
Klin. Wschr. 32, 660 (1954)
85. YAFFE, S. J., J. M. CRAIG, F. X. FELLERS: Studies on renal enzymes in a patient with renal tubular acidosis.
Am. J. Med. 29, 168 (1960)

Herrn Prof. Dr. G. Rodeck danke ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes im Nierenfunktionslabor der Urologischen Universitäts-Klinik Marburg und für die freundliche Übernahme des Correferates.

Herrn Priv.Do. Dr. H. Sommerkamp danke ich für die Anleitung und Hilfe beim experimentellen Teil der Arbeit, für hilfreiche Hinweise und Ratschläge bei der Abfassung der Arbeit, sowie für die Übernahme der Vorkorrektur und des Hauptreferates.

Den medizinisch-technischen Assistentinnen Frau Krause, Frau Albrecht und insbesondere Frau Sommerkamp bin ich für die freundliche Unterstützung bei der Erlernung der experimentellen Methoden sowie für die bereitwillige Mithilfe bei der Durchführung der Versuche zu Dank verpflichtet.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren
Professoren und Dozenten:

Amon, Beckmann, Berendes, Bommer, Buchholz,
Daume, Dittrich, Dölle, Exner, Friedrich, Ganz,
Golenhofen, Graul, Hamelmann, Hardewig, Have-
mann, Hensel, Heuser, Hildebrandt, Hohorst, Hort,
Ihm, Jacob, Kaffarnik, Karlson, Koransky, Korb,
Lehmann-Grube, Linneweh, Mahr, Mann, Martini,
Mattes, du Mesnil, Nultsch, Petry, Pots, Reim,
Rodeck, Rodenhäuser, Rohen, Schleyer, Schiff,
Schmid, Schmidt, Schmitz-Moormann, F. Seidel,
W. Seidel, Siegert, Siess, Sommerkamp, Straub,
Strohmeyer, Stutte, Voss, Walcher, Wendt,
Willenbockel, Wolter, Zilliken.

Lebenslauf :

Am 24. März 1948 wurde ich, Wolf-Burkhardt, Eberhardt Schwerk, als Sohn des Facharztes für Chirurgie Dr.med. Wolfgang Schwerk und seiner Ehefrau Dr.med. Ursula Schwerk, geb. Wildow, in Carolinensiel (Ostfriesland) geboren. 1952 bezogen wir unseren endgültigen Wohnsitz in Wittmund (Ostfriesland), wo mein Vater inzwischen als Chefarzt des Kreiskrankenhauses tätig geworden war. Von 1954 bis 1958 besuchte ich hier die Grundschule. Nach neun-jähriger Ausbildung auf dem Ulricianum Gymnasium in Aurich (Ostfriesland), legte ich dort im September 1966 die Reifeprüfung des mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweiges ab und immatrikulierte mich im Wintersemester 1966/67 an der Philipps - Universität in Marburg. Hier bestand ich im September 1967 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im März 1969 die ärztliche Vorprüfung.

DIFO-DRUCK SCHMACHT - BAMBERG RUF:62216